**UE 5- Fiche du cours n°1 : Introduction à la génétique médicale**

1. **Rappels**

**Gène** : unité héréditaire d’information.

**Locus** : emplacement d’un gène sur un chromosome.

**Allèles** : versions alternatives d’un même gène.

**Hétérozygote** : individu portant 2 allèles différents d’un même gène.

**Hémizygote** : individu porteur d’un seul allèle.

**Homozygote** : individu portant 2 allèles identiques.

**Hétérozygote composite** : individu portant 2 allèles mutés différents pour un même gène.

Un allèle A est **dominant** => phénotype sujet AA = phénotype sujet Aa => allèle a est **récessif.**

A et a sont **co-dominants** => sujets Aa expriment ce qui est observé chez les sujets AA et chez les sujets aa.

A et a **semi-dominants** => phénotype sujet Aa = intermédiaire entre celui sujet AA et sujet aa.

**Gène** = suite d’exons séparés par des introns. Comporte des codons d’initiation et des codons STOP.

ARNm fabriqué par transcription à partir de l’ADN.

**Exon** = partie codante de l’ADN. Présent dans l’ARNm. Tous les exons ne sont pas codants, ceux-là ne sont pas traduits en protéine.

L’**épissage alternatif** permet d’avoir plusieurs transcrits pour un gène. On va donc avoir des protéines différentes pour un même gène. Les séquences d’épissage sont les séquences consensus, retrouvées en amont et en aval des exons, elles sont introniques. Séquences consensus : AG/exon/GT. Peuvent être le siège de mutations souvent délétères.

ARNm est traduit en protéine. Grâce à un codon d’initiation : ATG (code une Méthionine) et à différents codons STOP : TAG, TAA, TGA.

**Mutation faux sens** : changement de codon entrainant un changement d’acide aminé.

**Mutation isosémantique** : changement de codon mais pas d’acide aminé (dernière base du codon +++).

**Mutation non-sens** : apparition d’un codon stop prématuré => protéine n’est pas produite (car ARNm instable). On a donc une haploinsuffisance si état hétérozygote ou absence de protéine si à l’état homozygote.

**Mutation d’épissage** : affecte sites consensus d’épissage. Différentes conséquences : si l’exon manquant était un multiple de 3, la protéine va être tronquée. S’il n’en était pas un, même conséquences que la mutation non-sens car il y a un changement du cadre de lecture. Possibilité d’aboutir à un ARNm aberrant par utilisation de sites mineurs.

**Mutation du cadre de lecture** : insertion ou délétion qui n’est pas un multiple de 3.

**Mutation du site d’initiation de la traduction** : mutation ATG => pas de production de protéine => haploinsuffisance ou perte de fonction totale.

**Mutation des codons STOP** : rallongement de la protéine sur une courte séquence pouvant suffire à être pathogène.

Maladies monogéniques mendéliennes : autosomiques dominantes : 70%

autosomiques récessives : 25%

Maladies liées au sexe : 5%

**Arbre généalogique** : Systématique

Représenter le 1er et le 2ème degré

Demander l’âge et les causes de décès

Rechercher toutes les maladies présentes dans la famille

Recherche les fausses couches et les mort-nés

Rechercher toute consanguinité

**But** : suspecter le caractère génétique de l’infection et préciser le mode de transmission.

1. **Maladies autosomiques dominantes**

L’allèle muté est présent à l’état hétérozygote.

* Critères de reconnaissance

Un sujet atteint a au moins un de ses parents atteint.

Un descendant sur 2 atteint quel que soit le sexe (la maladie touche donc les 2 sexes).

Transmission indépendante du sexe => transmission père-fils possible.

* Différents facteurs peuvent modifier ces règles de transmission

**Pénétrance** : nombre de sujets phénotypiquement atteints/ nombre de sujets porteurs de la mutation. La pénétrance peut être âge dépendante.

**Expressivité** : variabilité du degré (sévérité) ou du type de l’atteinte d’un sujet à l’autre au sein d’une même famille. Ex : neurofibromatose.

**Mutations de novo (= néomutations = mutations récentes)** : parents sains et non porteurs de la mutation. La descendance du sujet porteur d’une mutation de novo est à risque (mode de transmission dominant). Ex : achondroplasie.

**Mosaïque gonadique** : parents sains. Mutation survenue à un stade précoce de la gamétogenèse, on a donc une possibilité de récurrence.

* Ex de maladies : Maladie de Marfan, rétinoblastome (forme familiale).
* Maladie dominante avec anticipation : Maladie de Steinert

Au fur et à mesure des générations, la maladie va soit se développer plus précocement, soit être plus sévère. Ce sont des maladies à triplets, il y a une amplification d’un triplet donné.

* Phénotype d’un homozygote

Les sujets AA sont rares. Leur phénotype peut être identique à celui d’un sujet hétérozygote Aa ou plus sévère.

* Mécanismes de la dominance

**Mutation perte de fonction** : un seul allèle muté. => haploinsuffisance.

**Mutation gain de fonction** : Fonction de la protéine mutée peut être amplifiée, dérégulée, toxique ou nouvelle. Possibilité d’agrégation (chorée de Huntington).

**Mutation dominante négative** : protéine mutée interfère avec la fonction de la protéine normale l’empêchant de fonctionner.

1. **Maladies autosomiques récessives**

Les sujets sont homozygotes pour une mutation délétère ou hétérozygotes composites.

* Critères de reconnaissance

Les parents du sujet malade sont sains et hétérozygotes.

Les 2 sexes sont également atteints.

¼ de la fratrie est malade.

Excès de mariage consanguins. (La consanguinité augmente le risque de maladie récessive).

* Descendance d’un sujet atteint de maladie autosomique récessive

En général, la descendance est saine (mariage avec une personne non porteuse).

Si le sujet malade se marie avec un hétérozygote, la moitié des enfants sont atteints.

Parfois, mariage de 2 sujets atteints (maladies des organes des sens ++), les enfants peuvent être atteints ou non (différents gènes en cause).

1. **Maladies récessives liées à l’X**

Il faut que tous les X soient mutés pour être malade => ♂ : leur seul X est atteint

♀ : les 2 X doivent être atteints.

Dans la majorité des cas, les garçons sont atteints et les filles sont saines ou conductrices.

* Critères de reconnaissance

Seuls les garçons sont atteints.

Sujets mâles atteints 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 de maladies : Maladie de Duchenne, Hémophilie A.

1. **Maladies dominantes liées à l’X** (rares)

* Critères de reconnaissance

L’allèle morbide se manifeste aussi bien chez les garçons que chez les filles.

Les 2 sexes sont également atteints.

Les femmes atteintes transmettent la maladie à la moitié de leurs enfants.

Si un homme est atteint : toutes ses filles seront atteintes mais aucun garçon ne le sera.

1. **Hérédité mitochondriale**

≠ maladie mitochondriale (= maladie liée à un dysfonctionnement de la mitochondrie, peut être due à une mutation du génome nucléaire).

Hérédité mitochondriale = maladies causées par des mutations du génome mitochondrial.

Transmis uniquement par la mère.

On a une variabilité du phénotype selon les organes due à l’hétéroplasmie mitochondriale.

La pénétrance est souvent incomplète (également dû à l’hétéroplasmie)

Ces maladies affectent principalement le SNC et les muscles.

1. **Empreinte génomique**

L’expression de certains gènes dépend de l’origine parentale du gène. Les phénotypes sont différents selon que le père ou la mère soit le transmetteur de la maladie.

Cette empreinte peut être spécifique d’un tissu ou d’une période donnée.

L'empreinte parentale peut être à l'origine de maladies soit par perte de l'expression de l'allèle actif, soit par expression anormale de l'allèle normalement silencieux. (Ex : Syndrome de Prader-Willi, Syndrome d’Angelman).

**CONCLUSION**

-Savoir reconnaître le caractère génétique: dessin de l’arbre systématique +++

-Savoir reconnaître le mode de transmission, car le risque de récurrence est très différent selon le mode de transmission

-Une maladie génétique peut se présenter comme un cas sporadique +++ => Familial ne veut pas dire génétique et génétique ne veut pas dire familial !

-Cas particulier des conductrices dans les maladies récessives liées à l’X

-Toujours regarder le sexe du sujet atteint et le sexe du parent transmetteur.