**Fiche du cours n°5 : hérédité mendélienne, autosomique récessive**

**I/ Maladie génétique mendélienne : transmission autosomique récessive (MAR)**

Seul les individus **homozygotes** présentent la maladie (vs dominante) -> en général les sujets atteints naissent de parents sains hétérozygotes ; la maladie touche les deux sexes ; répartition horizontale (même fratrie) ; excès de mariage consanguin (aug la fqce).

FREQUENCE

-25% risque de transmission (homozygotie) et 25% de sujet sans allèle porteur ; 50% d’hétérozygotes (un allèle « malade »)

-q2 est la fréquence de la maladie (fréquence des homozygotes de l’allèle q « malade ») ; homozygotes sains fréquence p2; hétérozygote fqce 2pq

-**Plus la maladie est rare plus la fréquence des hétérozygotes est faible**

CONSANGUINITE

* **augmente le risque de MAR** càd la fréquence de l’homozygotie par ascendance + dépend du degré de parenté
* n’augmente **pas** le risque de maladies dominantes
* ne modifie **pas risque de mutations ni leur fréquence**
* plus la maladie est rare, et plus la consanguinité se fait ressentir =>présentation de maladies très rares

Fréquence de la mutation = fq -> f=coefficient individuel de consanguinité (f=1/16 cousins germains)

PARTICULARITE MOLECULLAIRE  
 - Hétérogénéité génétique !! -> même maladie due à plusieurs gènes

* Hétérogénéité allélique -> nombreuses mutations d’un même gène responsable de la maladie

1. **Mucoviscidose (ou fibrose kystiqe)**

*MAR la plus fréquente dans la population caucasienne (1/2000 naissances ; 1/22 porteur sain)*

Maladie des sécrétions exocrines, anormalement épaisse -> épithélium respiratoire, fonction digestive, tractus génital, glandes sudoripares *=> la clinique a permis d’amener à la génétique*

Suspicion : nv né 10% obstruction intestinale, enfant retard de croissance et infections respi +++, adulte stérilité

* **Test diagnostique = biochimique** : élévation du Cl- dans la sueur >60mmol/l

Evolution : sévère, >50% décès avant 20ans

Traitement : prise en charge précoce respiratoire et digestive + transplantation pulmonaire

PHYSIOPATHOLOGIE

Mutation sur gène sur le K7 en 7q31 -> protéine CFTR : module la perméabilité mbnr au Cl-.

* *Hétérogénéité allélique* (200 mutations sur le gène) mais dans la population caucasienne : 70% délétion de 3 ntd codant pour PHE en position ΔF508 (pression de l’environnement)

DEPISTAGE NEONATALE et CONSEIL GENETIQUE

*-Test de Guitry* : **dépistage néonat dans la population générale** = dosage de la trypsine immunoréactive -> si possibilité de maladie (TIR>seuil) alors test génétique 29 mutations du gène CFTR (98% mutations caucasiennes) ; si homo ou hétéro -> test de la sueur (pas avant 1mois) -> si nég TIR à 21j => <seuil arrêt recherches, >seuil fait test de la sueur

=>Anormal = **individu atteint** **prit en charge** ; normal=individu hétérozygote, parent conseil génét

***-Conseil génétique*** : risque pour les collatéraux lorsqu’un enfant est atteint est plus élevé que dans la population générale => il faut **dépister les hétérozygotes**.

1. **Amyotrophie spinale ou SMA**

*2ème maladie autosomique la plus fréquente dans la population caucasienne*  -> mais **pas de dépistage néonatale** car **pas de possibilité traitement.**

Maladie neuro avec dégénérescence progressive des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière avec des sujets atteints d’une même famille avec des phénotypes différents (type 1,2 ou 3) => diagnostic clinique, **pas de test biochimique**, emploi du **conseil génétique.**

GENE SMN1 et SMN2

Duplication d’un gène initial -> apparition d’une différence : exon 7 absent sur SMN2

* ARN avec exon 7 très stable = fabrication de bcp de protéines SMN (état normal 2SMN1 et 2SMN2)

Sévérité de la maladie lié à un deuxième gène qui compense plus ou moins le manque -> possible porteur sains avec 0 SMN1 et 5 SMN2 => SMN2 gène modulateur de l’expression de SMA

**Les MAR sont nombreuses, individuellement rares, hétérogénéité génétique, nombreuses mutations => bénéficie des techniques de séquençage à haut débit pour l’identification des gènes en cause.**

**II/ Maladie génétique mendélienne liée au K X**

Hommes : hémizygote (un seul X)

Femme : zygote pour le X -> mais inactivation irréversible au hasard et précoce d’un des deux X (centre d’inactivation qui diffuse si pas de molécule fixée dessus) => mosaïque des gènes sur X

/!\ possibilité surexpression préférentielle d’un X par rapport à l’autre

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | RECESSIVE | DOMINANTE | |
| Répartition | H : malade  F : deux X mutés (rare) ou X0, inactivation majeur de l’X normal   * En générale maladie presque exclusivement masculine, car les femmes homozygotes mutées ne sont pas viable la plupart du temps | H : malade, souvent non viable  F : malade si un allèle muté, variable selon l’inactivation des X   * Expressivité variable, avec possibilité d’un arbre uniquement féminin avec fréquents avortements précoces (les mâles sont non viables) | |
| Transmission | *Homme atteint* : 0 garçon atteint, 100% filles transmettrices (1/2 enfant transmetteur)  *Femme transmettrice* : ½ garçon atteint, ½ fille transmettrice (1/4 enfant atteint, ¼ transmetteur)   * Mutation De Novo (1/3) sur les gamètes mâles +++ ou femelle * Saut de génération : transmission depuis le grand père | *Homme atteint* : 100% fille atteinte ; 0% garçon atteint (1/2 enfant atteint)  *Femme atteinte* : 25% garçon malade (létal+++) ; 25% filles malade (1/2 enfant atteint) | |
|  | **Jamais de transmission père fils** | |  |
| Pathologies fréquentes | -*Hémophilie A* (1/5000 garçon)   /!\ toujours remonter à trois générations !!!!,  -*Myopathie de Duchenne de* Boulogne (sévère),  -*Myopathie de Becker* (modéré) | *Retard mental X fragile* -> répétition d’un CGG excessive sur la région précédent le gène FMR1 (>230)  /!\ le gamète maternel augmente les triplets, phénomène d’aggravation avec les générations | |