UE5 Génétique médicale
Pr Tournier-Lasserve
Le 12/11/2013 à 8h30
RT: Clémentine Roger
RL: Camille Pascual

Cours 1 : Introduction à la génétique médicale

Pour ce qui est de l'organisation de l'UE :
Il y aura 3 EDs de 2h, présence importante puisque la note des ED compte pour 20% de la note finale. Pendant 1h45, discussion et questions sur des cas et des problèmes et ensuite le dernier quart d'heure on doit répondre à une question par écrit qui portera sur l'ED et c'est sans doute ça qui sera noté (la prof ne le dit pas explicitement). La prof nous demande aussi de bien respecter nos groupes...
Pour le partiel, pas de questions de cours mais plutôt des questions sur des cas où on nous demande un certain raisonnement qu'on verra pendant les ED.

Références:Cours de génétique médicale du Collège des Enseignants de génétique / Masson
Biologie moléculaire et médecine, Flammarion 3eme édition 2007

Plan

I-Rappels
A/Définitions
B/Dominance et récessivité des allèles
C/Mutations ponctuelles et leurs conséquences
D/Maladies monogéniques mendéliennes

II-Maladies autosomiques dominantes
A/Critères de reconnaissance
B/Exemples de maladies autosomiques dominantes
C/Facteurs pouvant modifier les règles de transmission
D/Maladie dominante avec anticipation
E/Phénotype d'un homozygote
F/Mécanismes de la dominance

III-Maladies autosomiques récessives
A/Critères de reconnaissance
B/Descendance d'un sujet atteint d'une maladie AR

IV-Maladies récessives liées à l'X

V-Maladies dominantes liées à l'X

VI-Hérédité mitochondriale

VII-Empreinte génomique

J'espère que toutes les images seront bien lisibles, j'ai quand même un petit doute sur les arbres qui sont sur fond bleu donc si vous avez du mal à les lire, allez voir sur weebly, la ronéo y est en couleur:)

I- Rappels

Remarque : Pour accéder au génome et voir s'il y a des mutations ou pas, on réalise une prise de sang et on extrait l'ADN des lymphocytes.

A/ Définitions

-**Gène**: unité héréditaire d'information.
A ne pas confondre avec
-**Locus** : emplacement d'un gène sur un chromosome.
-**Allèles** : versions alternatives d'un même gène différant par leur séquence nucléotidique.
/!\Ces variations ne sont pas nécessairement pathologiques !!
-**Hétérozygote** : individu portant 2 allèles différents sur chacun de ses 2 chromosomes homologues.
-**Hémizygote** : individu porteur d'un seul allèle (ex : les garçons sont hémizygotes pour les gènes portés par X et Y).
-**Homozygote** : individu portant la même information sur les 2 chromosomes homologues c-à-d 2 allèles identiques. Les allèles peuvent être normaux ou mutés.
-**Hétérozygote composite** : individu portant 2 allèles **mutés** différents pour un même gène.

B/ Dominance et récessivité des allèles

Soient A un allèle dominant et a un allèle récessif.
-A est **dominant** sur a si le phénotype des sujets AA est le même que celui des sujets Aa. Il suffit donc d'être hétérozygote pour l'allèle dominant pour exprimer le phénotype gouverné par cet allèle. L'allèle a est alors dit récessif.
-A et a sont **co-dominants** si les sujets de génotype Aa expriment ce qui est observé à la fois pour le génotype AA et le génotype aa. (ex : les groupes sanguins)
-A et a sont **semi-dominants** si le phénotype des sujets Aa est intermédiaire entre celui des sujets AA et des sujets aa. (ex : hypercholesterolémie familiale)

C/ Mutations ponctuelles et leurs conséquences

a) Transcription

Un gène se compose d'une suite d'exons séparés par des introns et comporte des codons d'initiation et des codons stop.
L'ARNm est un ARN fabriqué, à partir de l'information contenue dans l'ADN génomique, par transcription.
Un exon est la partie de l'ADN qui sera présente dans l'ARNm c-à-d la partie qui sera transcrite. Mais tous les exons ne sont pas codants. En effet, le codon d'initiation de la traduction de l'ARNm en protéine peut ne pas être dans le premier exon. Par exemple si le codon d'initiation se trouve dans le 2ème exon, le 1er exon ne sera alors pas traduit en protéine donc n'est pas codant.

b) Épissage alternatif

On peut également avoir plusieurs transcrits pour un gène. C'est l'**épissage alternatif**.
Par exemple, si on a 3 exons au niveau de l'ADN : les 3exons peuvent être transcrits ou alors seulement le 1er et le 2eme ou le 1er et le 3eme par exemple. Cela va aboutir après la traduction à des protéines complètement différentes.
Les séquences qui permettent cet épissage sont appelées séquences consensus et sont situées immédiatement en amont et en aval de chaque exon donc elles sont introniques. Ce sont des séquences de type **AG/exon/GT**. Elles peuvent être le siège de petites mutations souvent délétères.

c) Traduction

L'ARNm va être traduit par toute une machinerie notamment par les ribosomes. Cette traduction commence au codon d'initiation et se termine au codon stop.
Codon d'initiation : ATG (code pour une méthionine)
Codons stop : TAG, TAA, TGA

d) Différents types de mutations ponctuelles
-**Mutation faux sens** : mutation nucléotidique qui va entrainer un changement de codon et un changement d'acide aminé.
-**Mutation isosémantique** : mutation nucléotidique qui va entrainer un changement de codon mais sans changer l'AA (mutation de la dernière base du codon +++)
-**Mutation non sens** : mutation qui entraine l'apparition d'un codon stop prématuré=> ARN messager instable=>la protéine n'est pas produite=>haploinsuffisance si on est à l'état hétérozygote et absence complète de la protéine si on est homozygote.
-**Mutation d'épissage** : mutation affectant les sites consensus d'épissage AG/GT=>un exon qui devait être transcrit ne va pas l'être (et ainsi un intron peut se retrouver transcrit). Les conséquences dépendent de si l'exon était un multiple de 3 nucléotides ou pas. Si c'était un multiple de 3, le messager peut être stable et va produire une protéine tronquée qui ne contiendra pas les AA codés par cet exon. Si l'exon n'était pas un multiple de 3=>codon stop prématuré car changement du cadre de lecture =>mêmes conséquences que mutation non sens.
Autres conséquences : dans certains cas, quand le site consensus n'est plus utilisable car muté, la cellule va utiliser d'autres sites d'épissage, des sites mineurs qui peuvent être exoniques ou introniques et ainsi entrainer la production d'un ARNm aberrant.
-**Mutation 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 d'initiation de la traduction=>pas de production de la protéine=>haploinsuffisance chez les sujets hétérozygotes et perte de fonction complète chez les homozygotes.
-**Mutation des codons stop**: l'ARNm va continuer à être lu et traduit jusqu'à ce qu'il y ait un 2ème codon stop (et en région 3' non codante il y en a souvent) =>rallongement de la protéine sur une séquence pas très longue mais qui peut suffire à être pathogène.

D/ Maladies monogéniques mendéliennes
-Maladies autosomiques :
- dominantes : 70%
- récessives : 25%

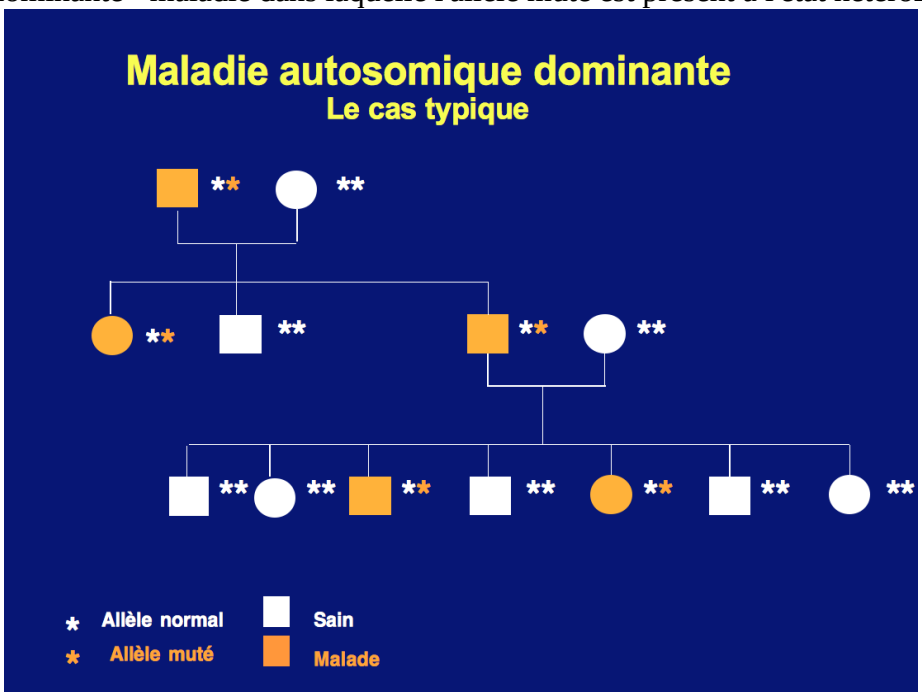
-Maladies liées au sexe : 5%
- dominantes
- récessives

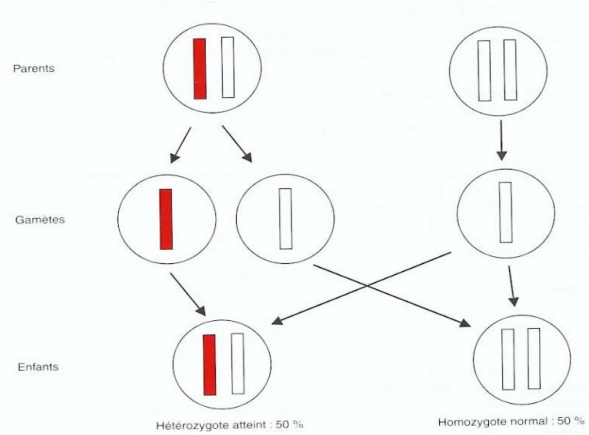
/!\TOUJOURS penser à faire un arbre généalogique, quelle que soit notre future spécialité !!!
Ca ne prend que quelques minutes à faire mais ça peut beaucoup nous aider.
-Systématique
Représenter et demander :
-Le 1er degré (parents, enfants, frères et sœurs) et le 2ème degré (grands-parents, oncles et tantes, cousins...) si le malade est capable de fournir l'information.
Ne pas juste demander au patient « est-ce qu'il y a des gens dans votre famille qui ont la même chose que vous ? » car certaines maladies peuvent s'exprimer différemment en fonction du sujet touché.
-Age et causes de décès (car certains membres de la famille ont pu mourir avant que la maladie ne s'exprime mais étaient quand même porteurs de la maladie)
-Toutes les maladies présentes dans la famille
-Fausses couches et morts-nés
-Consanguinité (ne joue un rôle que pour les maladies autosomiques récessives)

Buts: Suspecter le caractère génétique de la maladie
Préciser le mode de transmission

II-Maladies autosomiques dominantes

Une maladie dominante= maladie dans laquelle l'allèle muté est présent à l'état hétérozygote.





A/ Critères de reconnaissance

-Un sujet atteint a au moins un de ses parents atteints (mais très rare qu'une personne porteur de l'allèle muté dominant se marie avec une autre personne ayant le même allèle muté donc la plupart du temps seul un parent est malade)
-Un descendant sur 2 est atteint quel que soit le sexe
-La maladie touche les 2 sexes de façon égale
-La transmission est indépendante du sexe donc transmission père-fils possible

B/ Exemples de maladies autosomiques dominantes

Ex 1: **Maladie de Marfan**

-1/10000
-Grande taille
-Membres longs
-Scoliose
-Manifestations cardio-vasculaires : anévrismes de l'aorte thoracique
-Luxation du cristallin
-Arachnodactylie
-Fibrilline

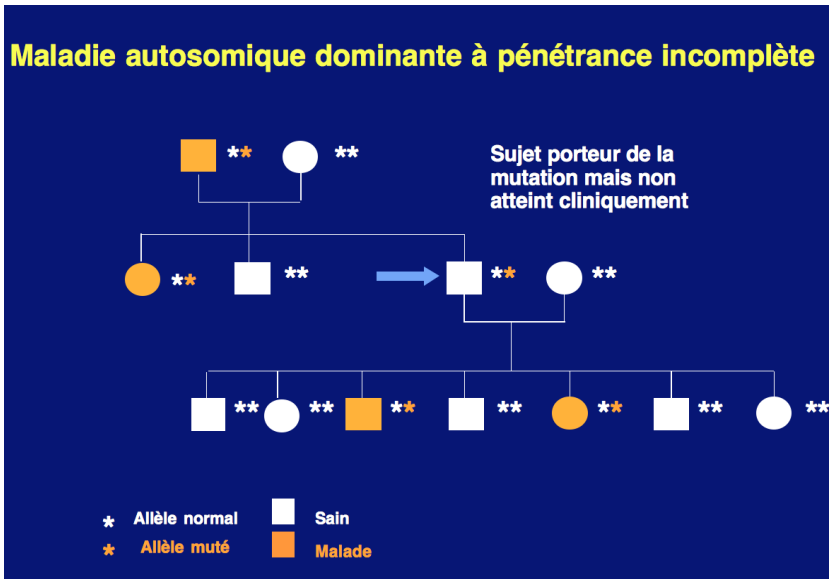
Ex 2: **Rétinoblastome**

Tumeur maligne de l'oeil qui peut exister sous 2 formes :
-forme sporadique, qui n'est pas génétique : 40%
-forme familiale, génétique, autosomique dominante : 60%

Dans la forme familiale, la tumeur va être bilatérale.
Notion de double hit : la maladie est dominante, les sujets qui sont atteints de la forme familiale sont hétérozygotes pour la mutation du gène Rb (gène suppresseur de tumeur) mais, au niveau de la tumeur de l'oeil, ils ont perdu le 2ème allèle c-à-d que la tumeur va se développer dans l'oeil dans les cellules de la rétine qui étaient déjà haploinsuffisantes et qui, par mutation somatique, vont perdre le 2ème allèle et donc avoir une perte complète de la protéine. Ceci explique que le risque de perdre le 2ème allèle est beaucoup plus élevé dans une cellule qui d'office a déjà le 1er allèle muté alors que dans la forme sporadique, il faut que dans une même cellule 2 événements de mutation somatique surviennent. Le malade ayant la forme familiale a ainsi plus de risques d'avoir plusieurs tumeurs.

C/ Facteurs pouvant modifier ces règles de transmission

a) Pénétrance incomplète

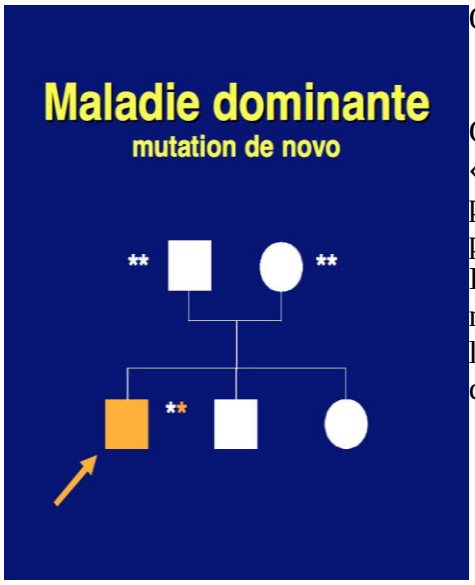


Pénétrance= pourcentage d'individus qui lorsqu'ils sont porteurs de la mutation vont développer la maladie= ratio du nombre de sujets phénotypiquement atteints / nombre de sujets porteurs de la mutation
Si 100% des sujets qui sont porteurs de la mutation développent la maladie, la pénétrance est complète.
La pénétrance peut être complète mais aussi âge dépendante. Par exemple, pour une maladie qui s'exprime plutôt tard dans la vie d'une personne, la pénétrance sera complète à 65 ans mais que de 10% à 20 ans.
Mais très souvent la pénétrance est incomplète : certains individus porteurs ne développeront jamais la maladie=>saut de génération qui n'est pas un saut de gène mais un saut du phénotype. /!\ Peut-être trompeur sur un arbre généalogique !!

b) Expressivité variable

/!\Ne pas confondre la pénétrance et l'expressivité d'une maladie !!
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 => peut s'exprimer sous la forme de taches café au lait multiples ou sous la forme de multiples petites tumeurs appelées neurofibromes ou encore sous la forme d'un seul neurofibrome très volumineux. Le gène muté dans cette maladie est le gène NF1 (gène suppresseur de tumeur). Tous les patients sont hétérozygotes pour la mutation de ce gène et au niveau de ces tumeurs, ils ont la perte du deuxième allèle (même situation que le rétinoblastome).

c) Mutations de novo (= néomutations=mutations récentes)



On les repère car :

- sujet atteint d'une maladie qu'on sait dominante dont les parents sont sains et non porteurs de la mutation.

Cette mutation a pu survenir dans un gamète qui a servi à « fabriquer » le patient ou chez l'embryon à un stade très précoce (stade morula) et donc toutes ses cellules vont être porteuses de la mutation.
Il est très important de savoir si une mutation est survenue de novo et donc n'était pas présente chez les parents car dans ce cas-là les <u>frères et sœurs ne sont pas à risque</u> : c'est crucial pour le conseil génétique.

- dans la descendance d'un sujet malade porteur d'une mutation de novo, même chose que si le sujet avait reçu l'allèle muté d'un de ses parents, caractère habituel du mode de transmission dominant => <u>les enfants sont à risque</u> !!

ex : achondroplasie=> la majorité des patients atteints de cette maladie ont une mutation de novo. Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients ont rarement une descendance (si ils en avaient une, la proportion serait alors de 50% de mutation de novo).

/!\Si on ne connait pas la maladie, en voyant ce type d'arbre, on pourrait croire qu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive. **Toujours avoir en tête les différents modes de transmission !!**

d) Mosaïque gonadique

Dans cette famille, les 2 parents sont sains mais 2 de leurs 3 enfants sont atteints d'une maladie autosomique dominante à pénétrance complète.
Hypothèses :

- Un des 2 parents est porteur d'un clone de cellules germinales qui portent la mutation=> mutation survenue précocement dans la gonade d'un des 2 parents ; soit dans les spermatogonies, soit dans les ovogonies. A un stade précoce car, si c'est le cas, la gonade de ce parent va contenir une proportion de cellules mutées qui varie en fonction du stade au cours duquel est survenu la mutation et il peut y avoir 5%, 10%, 20%... des cellules de la gonade qui sont porteuses de la mutation. On a alors une récurrence : c'est une mosaïque gonadique.
- Fausse paternité (ici ce serait alors le cas pour 2 enfants)
- 2 mutations de novo => rarissime car cela voudrait dire que les 2 enfants malades ont eu une mutation de novo sur le même gène=> probabilité très très très faible.

/!\ On peut aussi retrouver des mosaïques gonadiques dans des maladies récessives liées à l'X par exemple. Ce n'est pas spécifique des maladies autosomiques dominantes.

<u>D/ Maladie dominante avec anticipation</u>
Ex : Maladie de Steinert =>myopathie avec répercussions cardiaques, une cataracte...
C'est une maladie à anticipation c-à-d qu'au fur et à mesure des générations, la maladie va soit :
-se développer **plus précocement**
-être beaucoup **plus sévère**
Les maladies à anticipation sont des maladies à triplets : il y a une <u>amplification d'un triplet</u> (dans la

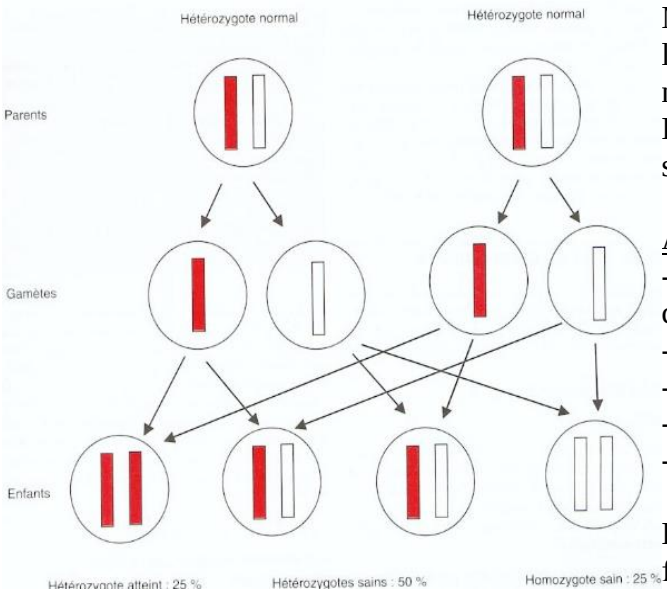
maladie de Steinert, amplification de CTG dans la région 3' du gène), son nombre augmente au fil des générations car ils sont instables.

E/ Phénotype d'un homozygote

Les sujets homozygotes AA sont rares car le plus souvent un sujet malade Aa se marie avec une personne saine aa.
Quand 2 sujets Aa ont un enfant, il y a 1 chance sur 4 que cela aboutisse à la naissance d'un sujet AA.
Le phénotype d'un sujet homozygote pour un allèle dominant AA peut être identique à celui d'un sujet hétérozygote Aa ou plus sévère.

F/ Mécanismes de la dominance

-**Mutations perte de fonction** : Un seul allèle muté suffit ; seul l'allèle normal fonctionne mais la quantité de protéine fournie est insuffisante => Haploinsuffisance
-**Mutations gain de fonction** : La protéine issue de l'allèle muté est exprimée mais fonctionne différemment de la protéine normale. La fonction de la protéine mutée peut être amplifiée, dérégulée, toxique ou complètement nouvelle pour la cellule. Par exemple, la protéine mutée peut être amplifiée et s'agréger dans les cellules du malade. Ce n'est alors pas par sa fonction que la protéine entraine un problème mais par cette agrégation. C'est le cas dans la chorée de Huntington (agrégopathie).
-**Mutations dominantes négatives** : la protéine mutée interfère avec la fonction de la protéine normale. Par exemple dans le cas d'un récepteur qui est un dimère, si 50% de la protéine est anormale, le partenaire muté peut empêcher le partenaire sain de fonctionner.



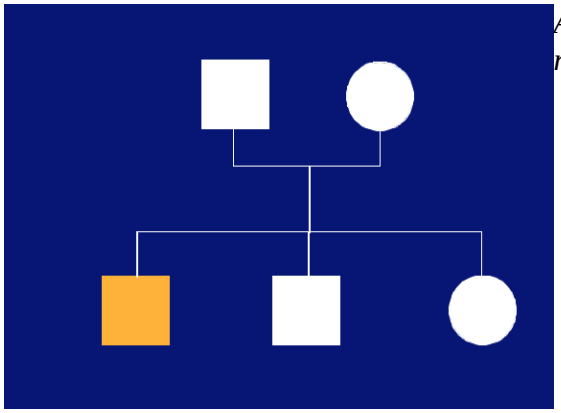
III- Maladies autosomiques récessives

Maladie autosomique récessive= maladie dans laquelle les sujets sont homozygotes pour une mutation délétère ou hétérozygotes composites. Les sujets hétérozygotes pour cette mutation sont phénotypiquement sains.

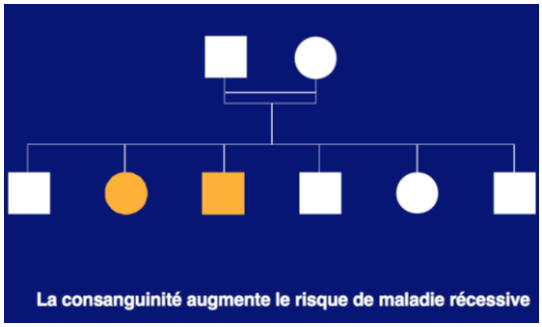
A/ Critères de reconnaissance

-Un sujet malade a, dans l'immense majorité des cas, 2 parents sains.
-Les 2 parents sont hétérozygotes
-Les 2 sexes sont également atteints
-1/4 de la fratrie est malade
-Excès de mariages consanguins (pas toujours)

Le risque d'être hétérozygote quand on a un frère ou une sœur malade est de 2/3.



A gauche, cas typique d'une maladie autosomique récessive. Ci-dessous, cas de consanguinité.



B/ Descendance d'un sujet atteint d'une maladie autosomique récessive

- Dans la très grande majorité des cas, un sujet homozygote pour une mutation délétère épouse un sujet non porteur de la mutation et donc la descendance est saine.
- Plus rarement, un sujet malade peut se marier avec un hétérozygote ; dans ce cas, la moitié des enfants seront atteints (ne pas confondre avec une maladie dominante).
-Parfois, 2 sujets atteints peuvent se marier (exceptionnel)=> Maladies des organes des sens +++ ex : couple de sourds.

/!\ Soit tous les enfants sont atteints, parfois tous les enfants sont sains.

En effet, la surdité peut être causée par un mécanisme différent chez le père et chez la mère. Par exemple, le père est sourd parce qu'il a une mutation du gène de la connexine 26 à l'état homozygote alors que la mère a une mutation d'un gène totalement différent. Dans ce cas-là, les enfants seront hétérozygotes pour le gène de la connexine et hétérozygotes pour le gène de la mère donc sains puisqu'il faut être homozygote pour être sourd.

Mais si les parents ont la même mutation sur le même gène, les enfants seront aussi sourds.

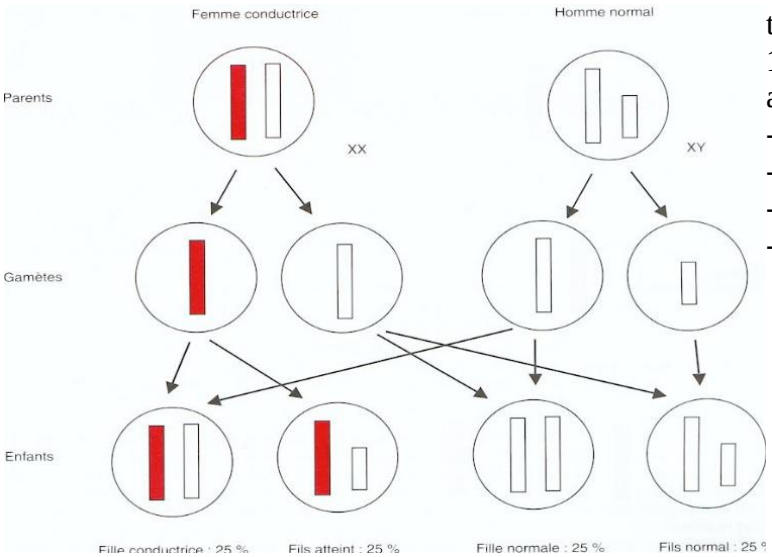
IV- Maladies récessives liées à l'X

Pour être malade, il faut que tous les X soient mutés :

-garçons : il suffit que leur seul X soit muté.

-filles : les 2 X doivent être mutés pour que des manifestations apparaissent donc cela veut dire que les 2 parents ont chacun un X muté (très rare).

Ainsi, dans la majorité des cas, ce sont des garçons qui sont atteints et les filles sont saines ou **conductrices**.



Situation différente selon le parent transmetteur.

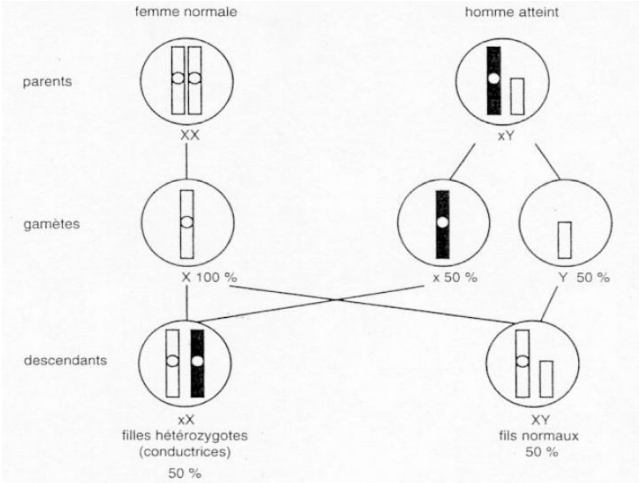
1) Mariage d'une femme conductrice avec un homme normal :

-aucune fille n'est malade

-1 fille sur 2 est conductrice

-la moitié des garçons est malade

-la moitié des garçons est saine



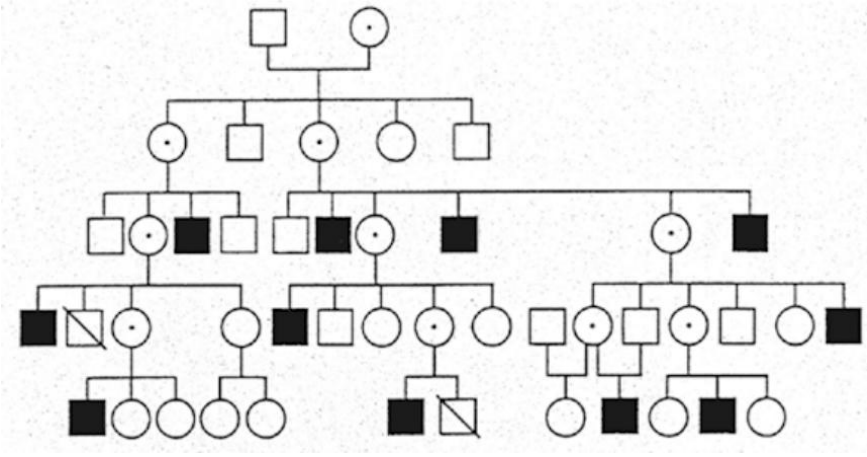
2) Mariage d'une femme normale et d'un homme malade (si la maladie est compatible avec la procréation...)

-toutes les filles sont conductrices

-aucun garçon n'est atteint

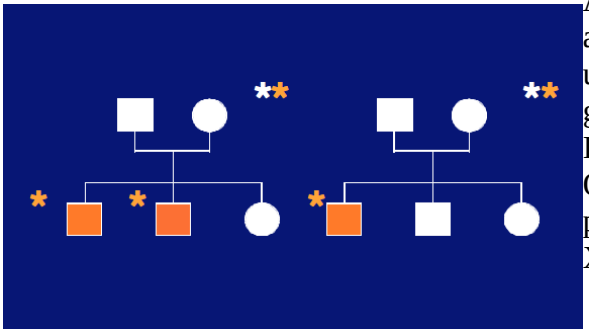
=>aucun enfant atteint

Critères de reconnaissance :



←*Cas typique d'une maladie récessive liée à l'X*
-Seuls les garçons sont atteints (sauf cas rarissime où des filles peuvent être atteintes, cf plus haut)
-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

Mais en consultation, des arbres aussi « simples » ne sont pas les plus fréquents :/
On a plutôt ça :

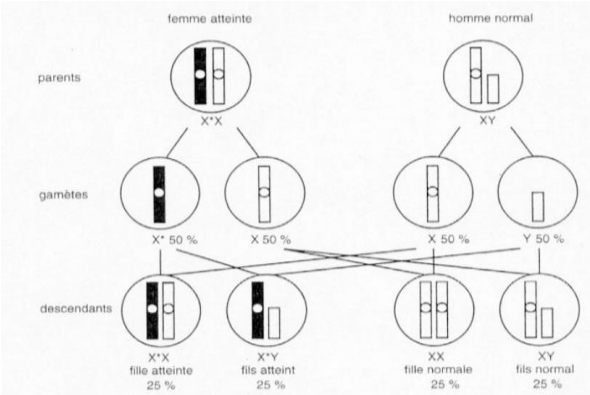


Au premier abord, l'arbre de gauche est compatible avec une maladie récessive liée à l'X mais aussi avec une maladie autosomique récessive, une mosaïque gonadique, une mutation de novo...
Idem pour l'arbre de droite.
On a ensuite découvert que ces familles étaient porteuses de la même mutation sur le chromosome X=>syndrome de Moyamoya

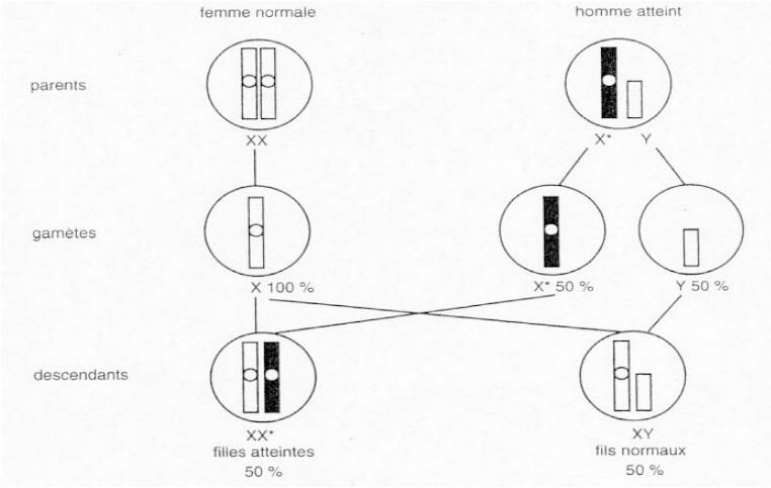
Autres exemples de maladies récessives liées à l'X qu'on reverra en ED :
-Maladie de Duchenne (mutation du gène de la dystrophine)
-Hémophilie A => hémarthrose, hématomes...

V-Maladies dominantes liées à l'X (rares +++)

Critères de reconnaissance
-L'allèle morbide qui est dominant se manifeste aussi bien chez les garçons (hémizygotes) que chez les filles hétérozygotes (souvent à un moindre degré).
-Les 2 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 les filles sont atteintes mais aucun garçon n'est atteint.



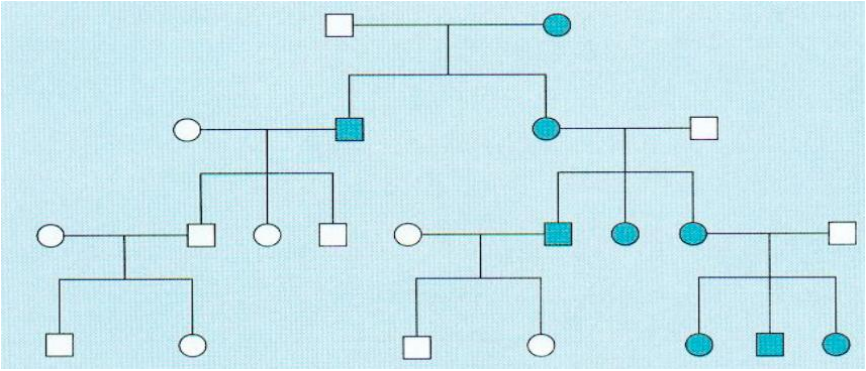
1) Mariage d'une femme malade et d'un homme normal :
-50% des filles sont malades et 50% ne le sont pas.
-50% des garçons sont malades et 50% ne le sont pas.
=> 1 enfant sur 2 est malade



2) Mariage d'un homme malade et d'une femme normale :
-tous les garçons sont sains
-toutes les filles sont malades

VI- Hérédité mitochondriale

/!\ Différent de maladie mitochondriale !!
Une maladie mitochondriale c-à-d une maladie liée à un dysfonctionnement de la mitochondrie peut être liée à une mutation du génome nucléaire. Car dans la mitochondrie, il y a beaucoup de protéines synthétisées à partir de gènes présents dans le génome nucléaire. Mais il y aussi des protéines codées par le génome mitochondrial (16 kilo bases).
Quand on parle d'hérédité mitochondriale, on fait référence aux maladies mitochondriales causées par des mutations dans des gènes de la mitochondrie.
L'ADN mitochondrial est **transmis uniquement par les mères** donc les mutations aussi.
Cet ADN est beaucoup plus mutable (10x plus) que celui du génome nucléaire.
Le nombre de mitochondries dans une cellule est très variable et la proportion de mitochondries mutées peut varier d'une cellule à l'autre en fonction de la manière dont elles se sont réparties au moment de la division.
Ainsi le phénotype peut être très variable selon les organes et d'un patient à l'autre du fait de cette répartition. C'est ce qu'on appelle l'**hétéroplasmie mitochondriale**.
Ces maladies affectent surtout le SNC et les muscles car c'est là qu'il y a le plus de mitochondries afin de produire de l'ATP +++.



- Seules les femmes peuvent transmettre la maladie à leurs descendants (filles comme garçons).
- Pénétrance souvent incomplète du fait de l'hétéroplasmie.

VII- Empreinte génomique

Il y a des gènes dont on ne comprenait pas, dans certaines maladies, comment se faisait la transmission, il y avait des choses bizarres : selon que le père était le transmetteur de la maladie ou que la mère était le transmetteur, il n'y avait pas le même phénotype chez les descendants.
On s'est alors rendu compte que certains gènes sont soumis à empreinte c-à-d que **l'expression de ces gènes dépend de l'origine parentale du gène.**
Cette empreinte peut aussi être spécifique d'un tissu ou d'une période donnée.
L'empreinte parentale (qui en soit n'est pas pathogène) quand elle existe sur un gène peut entrainer ,lorsqu'il y a une mutation de ce gène, des conséquences qui sont liées au fait que ce gène est sous

empreinte parentale.
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

Ce phénomène est très décrit dans 2 maladies :

- syndrome de Prader-Willi =>hypotonie +++, retard mental modéré, obésité +++, hypogénitalisme.
- syndrome d'Angelman => retard mental sévère, épilepsie, ataxie, troubles du comportement.

Ces maladies pourtant différentes sur le plan clinique sont toutes deux dues à la délétion de la même région du chromosome 15 qui, selon qu'elle était héritée du père ou de la mère donne lieu à l'une ou l'autre maladie et donc à des phénotypes différents et tout ça parce qu'il y a une empreinte parentale.
Les gènes impliqués dans le Prader-Willi sont des gènes qui sont actifs uniquement sur la copie paternelle.
Ceux impliqués dans l'Angelman sont actifs uniquement sur la copie maternelle.

Au total :

-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