

GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

I. Génétique humaine

Les maladies génétiques et maladies
héréditaires Hérité extra
chromosomique

Notion de cytogénétique :
(Caryotype et aberration
chromosomique de nombre et de
structure)

II. Génétique moléculaire

Bases moléculaires des mutations
géniques Les systèmes de
réparation

CHAPITRE I:

GÉNÉTIQUE HUMAINE

I- INTRODUCTION GENERALE

La génétique humaine a pour missions de **comprendre, d'expliquer** la survenue d'anomalies génétiques chez certains nouveau-nés, de les **diagnostiquer** (le plus tôt possible afin de permettre un éventuel traitement précoce) et actuellement même de les **dépister avant la naissance**.

Pendant très longtemps seules des études statistiques reposant sur la collecte d'informations au sein de familles touchées par telle ou telle anomalie génétique permettaient au mieux **d'évaluer un risque de voir naître un enfant malade**.

Depuis que les analyses biochimiques et surtout l'analyse directe de l'ADN se pratiquent couramment, le dépistage est venu **transformer la probabilité en**

Ainsi est née la **médecine prédictive** dont l'objet est de prévenir l'apparition d'affections chez les individus présentant un risque génétique.

C'est dans le cadre de cette médecine que s'inscrit **le diagnostic prénatal** dont l'objectif est de permettre d'envisager le recours à une interruption thérapeutique de grossesse.

L'apport des biotechnologies à la génétique humaine va même plus loin que l'analyse directe de l'ADN puisque les manipulations de l'ADN ouvrent la voie au remplacement des gènes défectueux responsables des maladies génétiques graves par des gènes normaux : c'est l'objet de la **thérapie génétique**

Comment peut-on évaluer le risque génétique ?

**Quelles sont les méthodes de dépistage et de diagnostic
des anomalies génétiques?**

**Quelles sont les techniques mises en œuvre
dans la thérapie génique ?**

Deux définitions utiles :

Dépistage

Recherche de signes décelables d'une maladie qui ne s'est pas
encore manifestée ;

Diagnostic

Identification d'une maladie par ses symptômes.

Avec les progrès techniques de la biologie moléculaire, la
connaissance du rôle des gènes et de leurs éventuelles
mutations dans l'apparition et le développement de nombreuses
maladies a progressé de façon exponentielle

CLASSIFICATION DES MALADIES GENETIQUES

1° Maladies chromosomiques:

- Anomalies de nombre ou de structure des chromosomes.
 - Retrouvées chez environ 1% des nouveau-nés. Présentes dans 50% des avortements spontanés.

2° Maladies monogéniques : maladies Mendéliennes.

- Mutation dans **un gène donné.**
- Responsables de 5 à 10% des admissions en service hospitalier de pédiatrie et de 5 à 10% de la mortalité infantile.

3° Maladies multifactorielles ou polygéniques

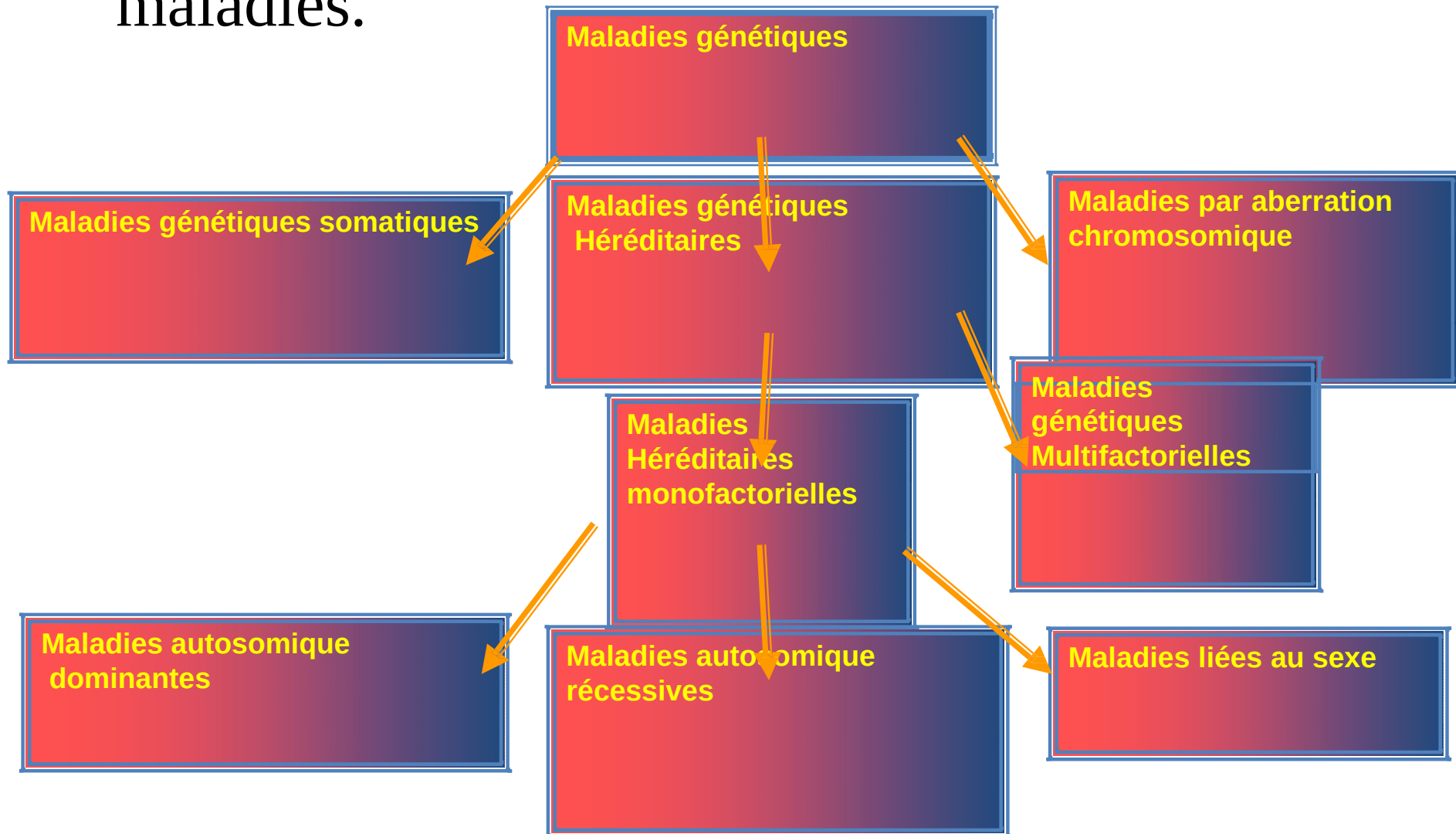
- Dues à l'interaction de plusieurs gènes, dont certains peuvent avoir un effet majeur et d'autres un effet mineur, Et de facteurs environnementaux.

4° Maladies génétiques des cellules somatiques

- L'anomalie génétique n'est présente que dans certaines cellules somatiques.

Le prototype de cette famille est le cancer.

La génétique humaine est la science des
biologiques humaines ~~variation~~ ^{variation} en relation avec les
maladies.



A – LES MALADIES CHROMOSOMIQUES

Dans un certain nombre de syndromes cliniques, il est possible de rattacher les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'individu à des altérations du caryotype.

Les anomalies portent soit sur le nombre des chromosomes (chromosomes en excès ou en – visibles au microscope (exemple par FISH) → ≥ 4 Mb

– visibles au microscope (exemple par FISH) → ≥ 4 Mb

❖ syndrome Down (trisomie 21);

❖ syndrome Turner (monosomie X);

❖ syndrome Down (trisomie 21);

❖ syndrome Turner (monosomie X);

Les maladies chromosomiques sont des maladies génétiques mais (avec rares exceptions) **Remarque:** pas héréditaires

Les maladies chromosomiques sont des maladies

B- MALADIES GENETIQUES HEREDITAIRES

Les anomalies géniques pour lesquelles le caryotype est normal, le problème se situant au niveau d'un gène.

L'hérédité mendélienne classique ou **monogénique** est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant, récessif ou lié au chromosome sexuel X (ou Y).

Les découvertes sur la structure de l'ADN, le code génétique, le génome et l'observation de caractères et maladies génétiques ne répondant pas aux lois de la génétique formelle (hérédité mendélienne) ont orienté les chercheurs vers la définition d'autres modes de transmission dont ceux

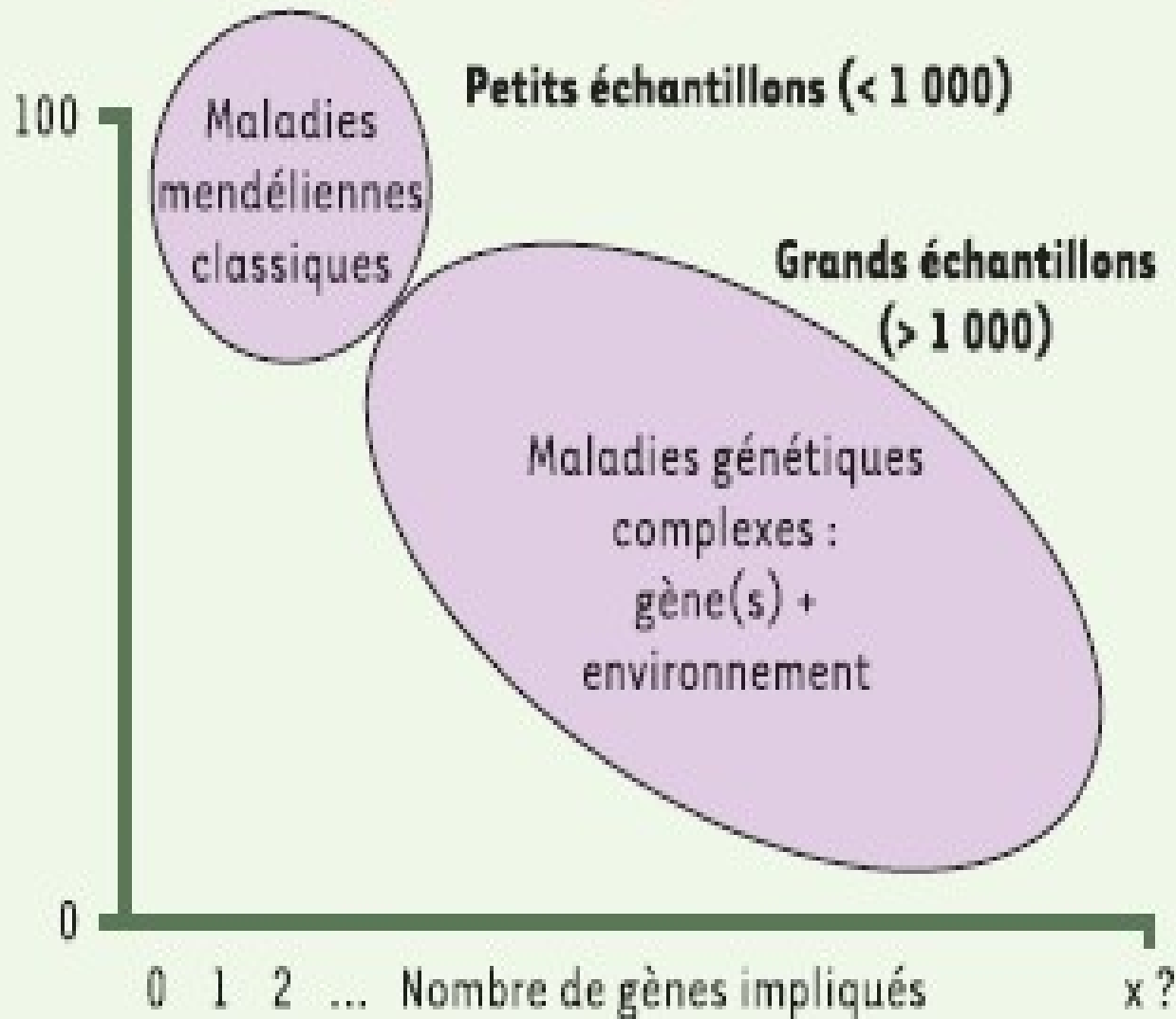
Par contre **l'hérédité multifactorielle** fait appel à la synergie de gènes et facteurs environnementaux.

L'hérédité mitochondriale extra nucléaire ne peut-être transmise que par la mère dont les cellules contiennent un nombre variable de mitochondries.

Plusieurs facteurs peuvent modifier le phénotype attendu chez un individu.

Il est d'ores et déjà acquis que nos connaissances sur le mode de transmission des caractères normaux et des maladies seront décuplées dans un avenir plus ou moins rapproché avec une meilleure compréhension de la structure des gènes, leur rôle et l'interaction des gènes entre eux et avec

% VARIANCE EXPLIQUÉE PAR CHAQUE GÈNE



Les maladies génétiques complexes peuvent être définies comme faisant défaut aux lois de Mendel, car elles sont plutôt déterminées par **l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux**.

Caractéristiques comparées des maladies héréditaires classiques mendéliennes et des maladies génétiques complexes.

C- MALADIES GENETIQUE: DES CELLULES SOMATIQUES

Contrairement aux trois catégories de maladies génétiques

exposées,

où l'anomalie génétique est retrouvée dans l'ADN de toutes les cellules de l'organisme,

y compris les cellules germinales,

et peut être transmise aux générations suivantes,

ces maladies génétiques ne surviennent que dans les cellules

somatiques spécifiques.

Le modèle en est **le cancer**,

état dans lequel le développement de la malignité est la conséquence de mutations

dans les gènes contrôlant la croissance

DEFINITIONS:

Il est utile, pour commencer de faire quelques distinctions:

§ Une **maladie congénitale** est présente à la naissance.

(la rubéole contactée au cours de la grossesse peut engendrer des anomalies congénitales).

§ **Les maladies** qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte **ne sont pas congénitales**.

§ Une **maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.

§ Une **maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes.

*Une maladie **congénitale** est présente à la naissance;*

Elle peut être génétique ou non

• *A l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie*

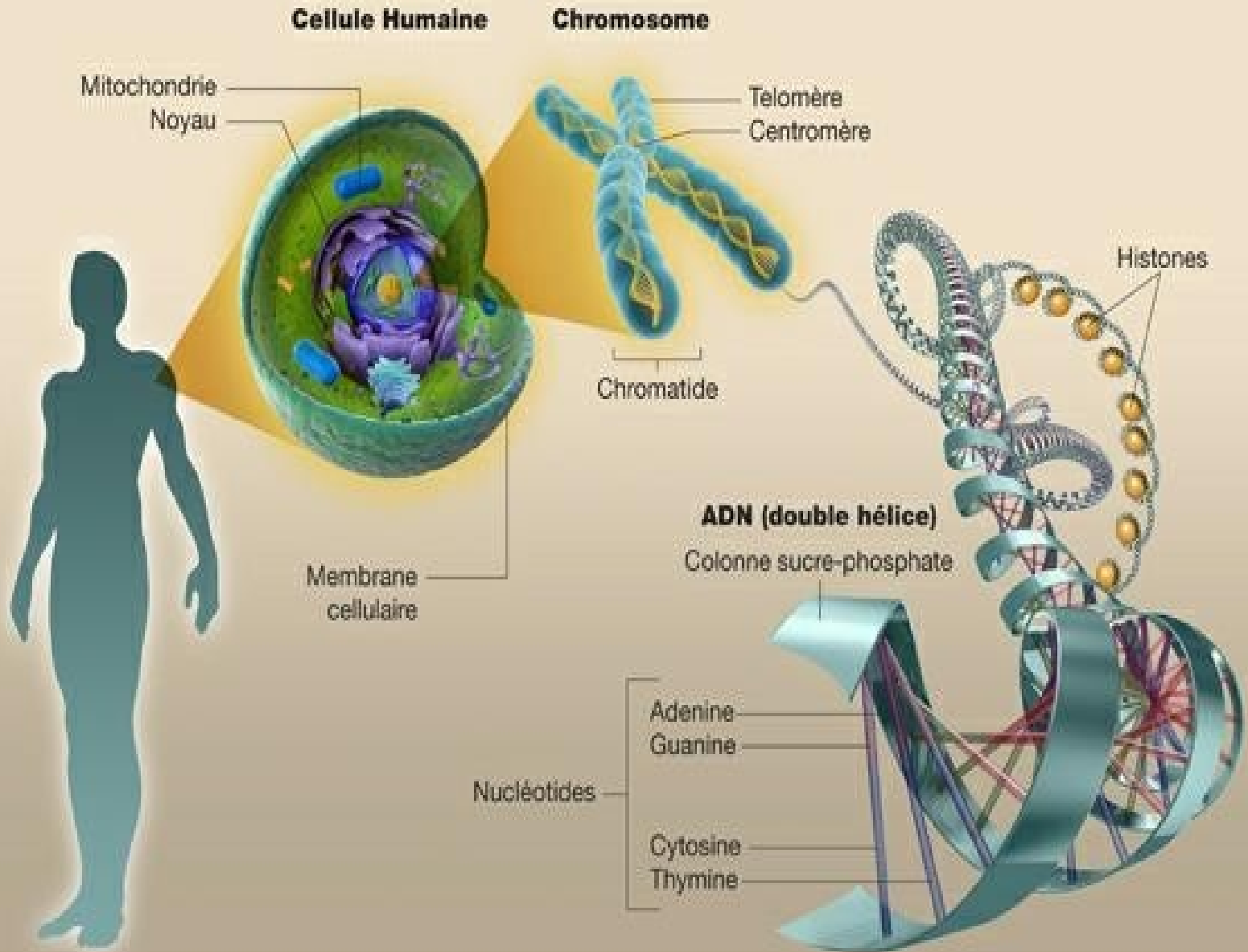
Une maladie génétique peut ne pas être héréditaire :
par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales, cellules somatiques qui ne participent pas à la reproduction sexuée.

Le terme de **maladie héréditaire** est aujourd'hui réservé aux maladies génétiques et on préfère utiliser le terme de **maladie transmissible** quand la cause n'est pas génétique,

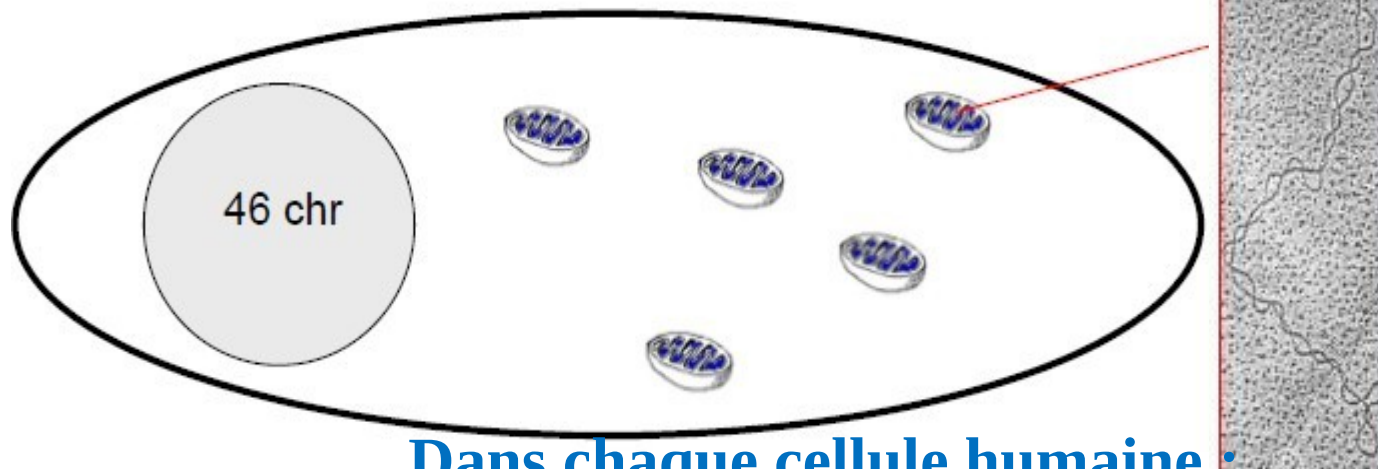
par exemple les maladies sexuellement transmissibles ou liées à un facteur constant du milieu (insuffisance en iode conduisant au crétinisme).

Ces définitions ne sont pas obligatoirement contradictoires : certaines maladies génétiques sont congénitales et d'autres ne le sont pas,

GENOME HUMAIN



A- ORGANISATION DU GENOME HUMAIN



Dans chaque cellule humaine :

- *- 1 noyau contenant 46 chromosomes** (25 000 à 30 000 gènes codants.)

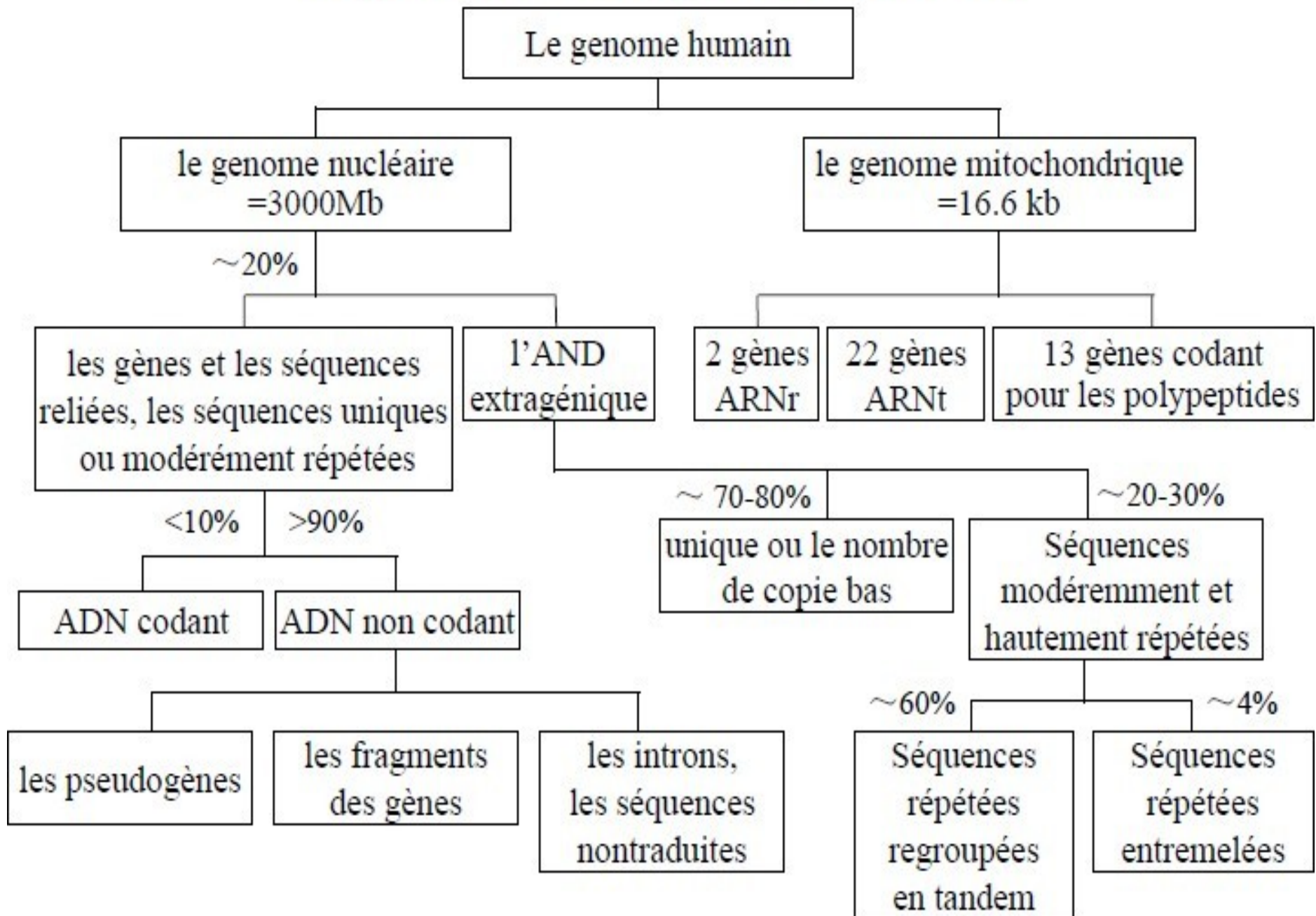
- *- \approx 100 à 1000 mitochondries avec**

\approx 5-10 molécules d 'ADN / mitochondrie La
molécule d 'ADN mitochondrial :

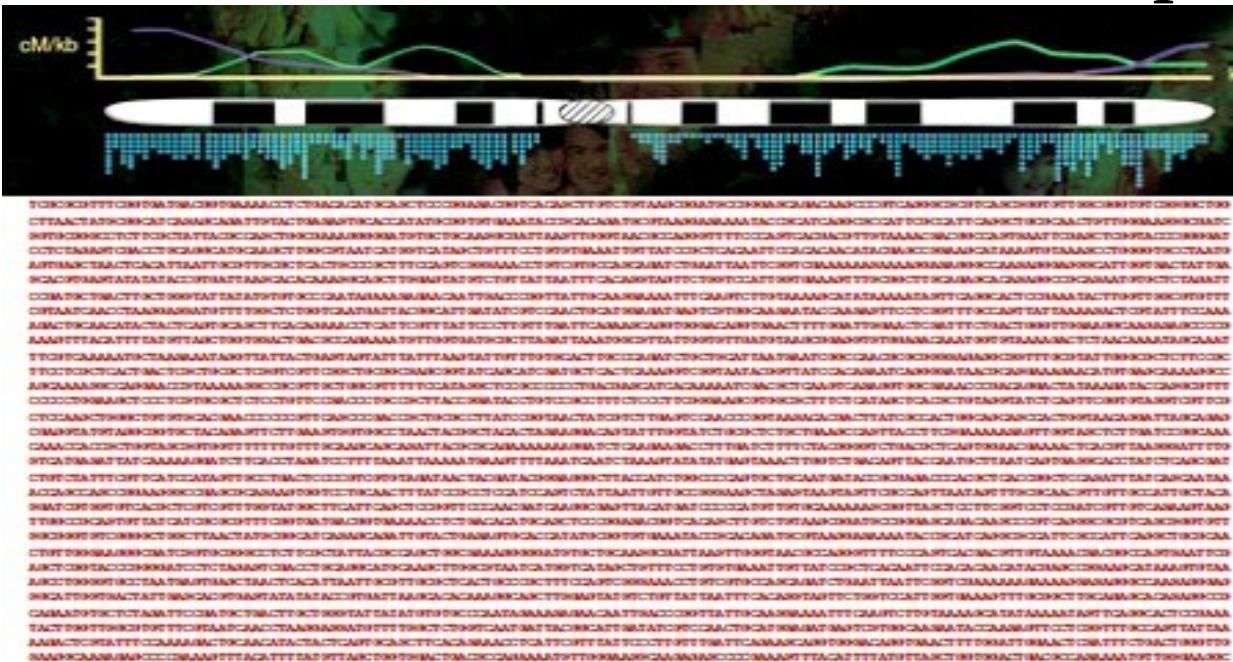
- ADN double brin et circulaire
- 16 569 pb chez l 'homme(37gènes).

Ce génomes a une transmission maternelle
uniquement

Organisation du genome humain



Chaque chromosome humain contient des dizaines de milliers de paires de bases



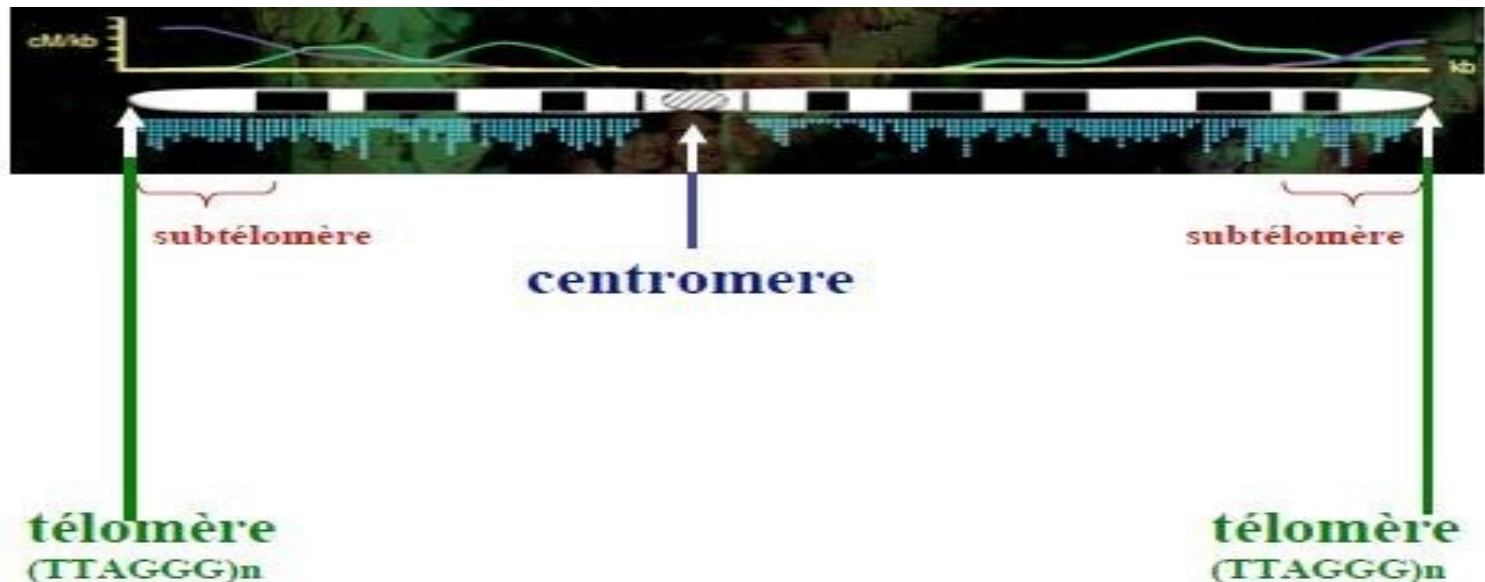
Différentes catégories d'ADN dans les cellules eucaryotes :

§- ADN génique

§- ADN intergénique :

- * ADN répétitif groupé : centromères, télomères...

- * ADN répétitif dispersé : LINE, SINE



1- ADN génomique et gènes:

Gène : unité d'information génétique qui peut être transmise par un individu à sa descendance et qui correspond à une séquence d'acide nucléique permettant de spécifier la synthèse d'un ARN (ARNt, ARNr, ARNsn...) ou d'une chaîne polypeptidique par traduction d'un ARNm.

les gènes ont des tailles variables :

- gène de l'**insuline** : **1 400 pb**
- gène **CFTR** : **250 000 pb**
- gène de la **dystrophine** : **2 400 000 pb**

Gènes uniques : 2 copies (allèles) / cellule.

Gènes multicopies : ARNt, ARNr, gènes des histones...

- \approx 2000 gènes ARNr 5s sur le chromosome 1
- 280 copies des ARNr 28s, 5.8s, 18s en 5 groupes sur chromosomes:
13, 14, 15, 21, 22.

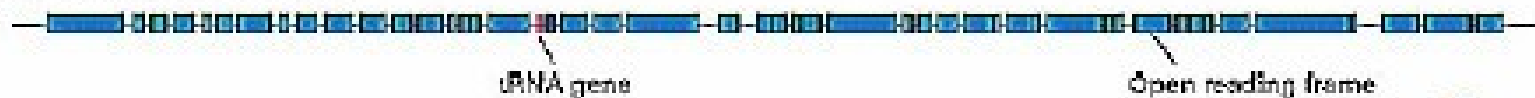
Familles multigéniques « complexes »

- familles des gènes de l' α -globine (4 gènes, chromosome 16) et de la β – globine (5 gènes, chromosome 11)

Densité génique variable

- Entre espèces : - ≈ 11 gènes /100 000 pb chez l'homme
- ≈ 479 gènes /100 000 pb chez la levure
- Au sein d'un chromosome : peu de gènes vers les centromères

(a) *S. cerevisiae* (chromosome III)

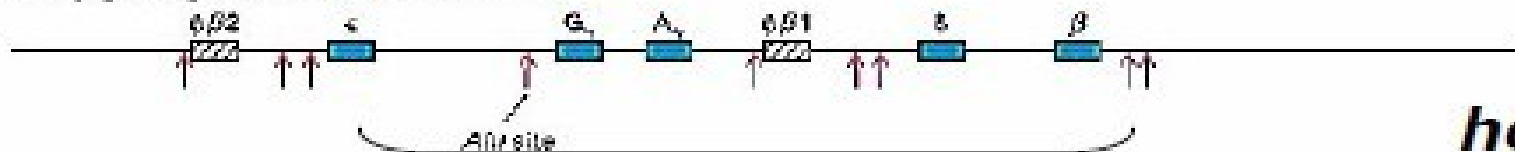


levure



(environ 50 kb)

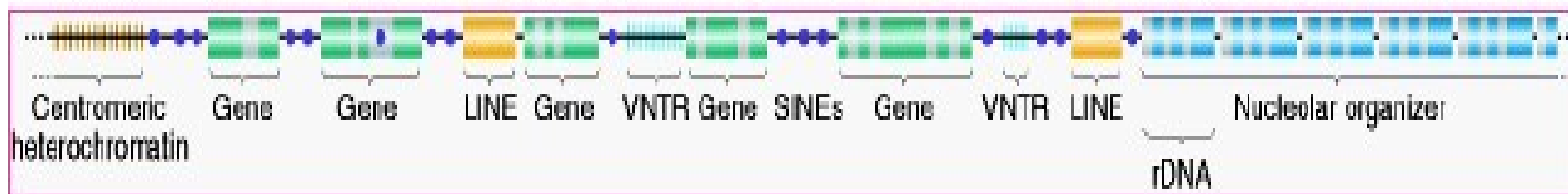
(b) Human β -globin gene cluster (chromosome 11)



homme

De nombreux gènes sont dupliqués et constituent une famille

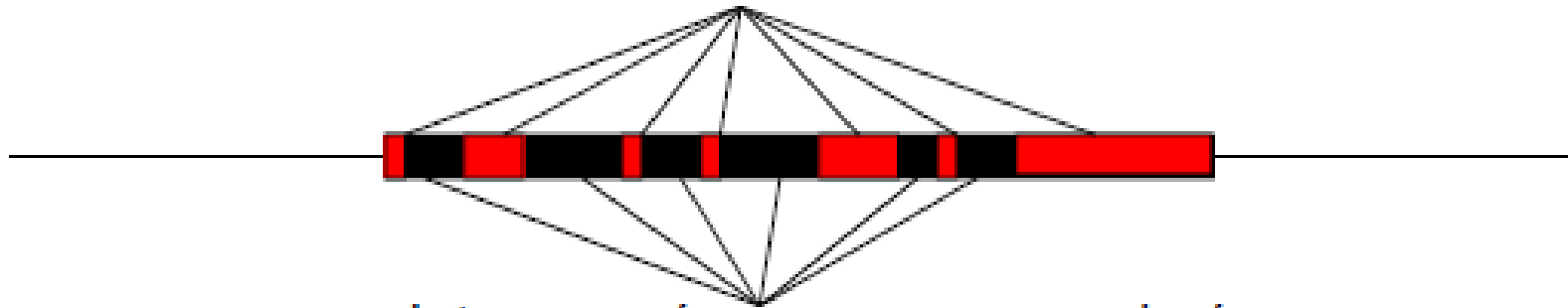
Chromosome humain : séquences géniques et séquences répétées



2- Les gènes ont une structure « en mosaïque »

$\approx 3,2 \text{ } 10^9 \text{ pb}$ soit $\approx 25 \text{ } 000$ gènes

exons = séquence exprimée

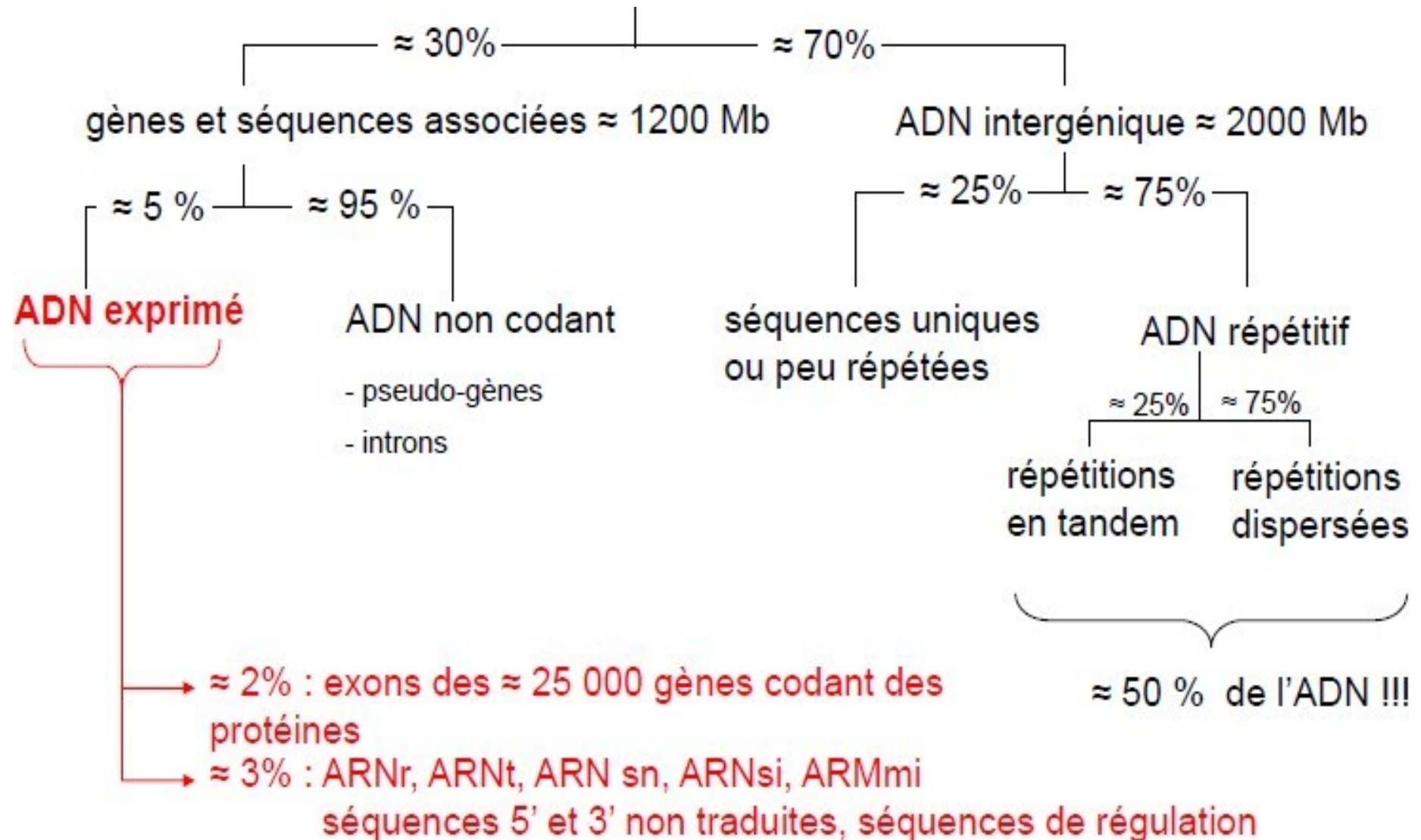


introns : séquence non exprimée

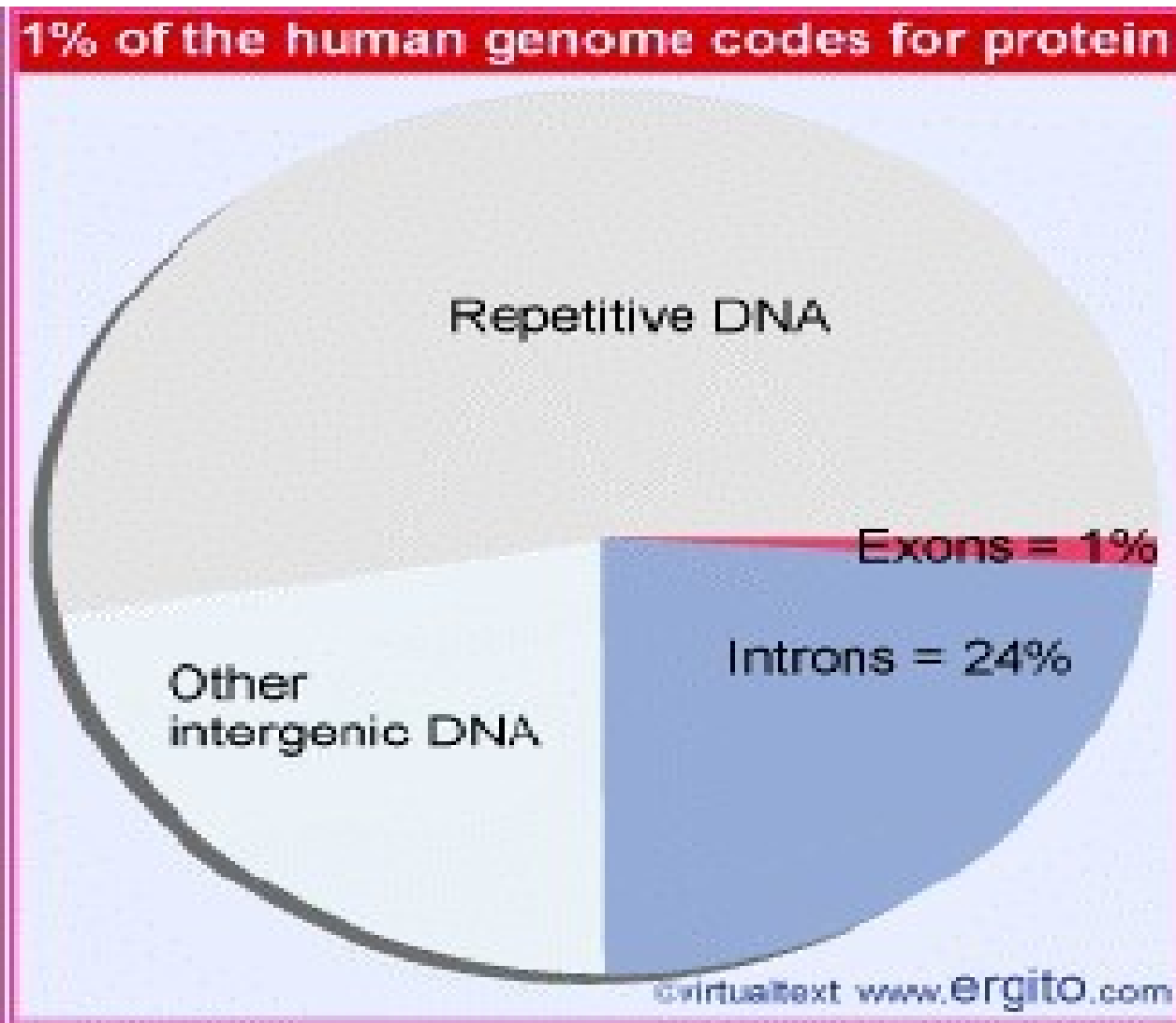
Le nombre d'exon varie suivant les

- | | | |
|--|--------------|-----------|
| - gène de l'interféron α : | 600 pb | 1 exon |
| - gène de la dystrophine : | 2 400 000 pb | 79 exons |
| - gène du récepteur de la ryanodine 1: | 161 000 pb | 106 exons |

3- génome nucléaire humain haploïde $\approx 3,2 \times 10^9$ pb et $\approx 25\,000$ gènes



Distribution des séquences génomiques identifiées ou non, uniques ou répétées chez l'homme



REMARQUE

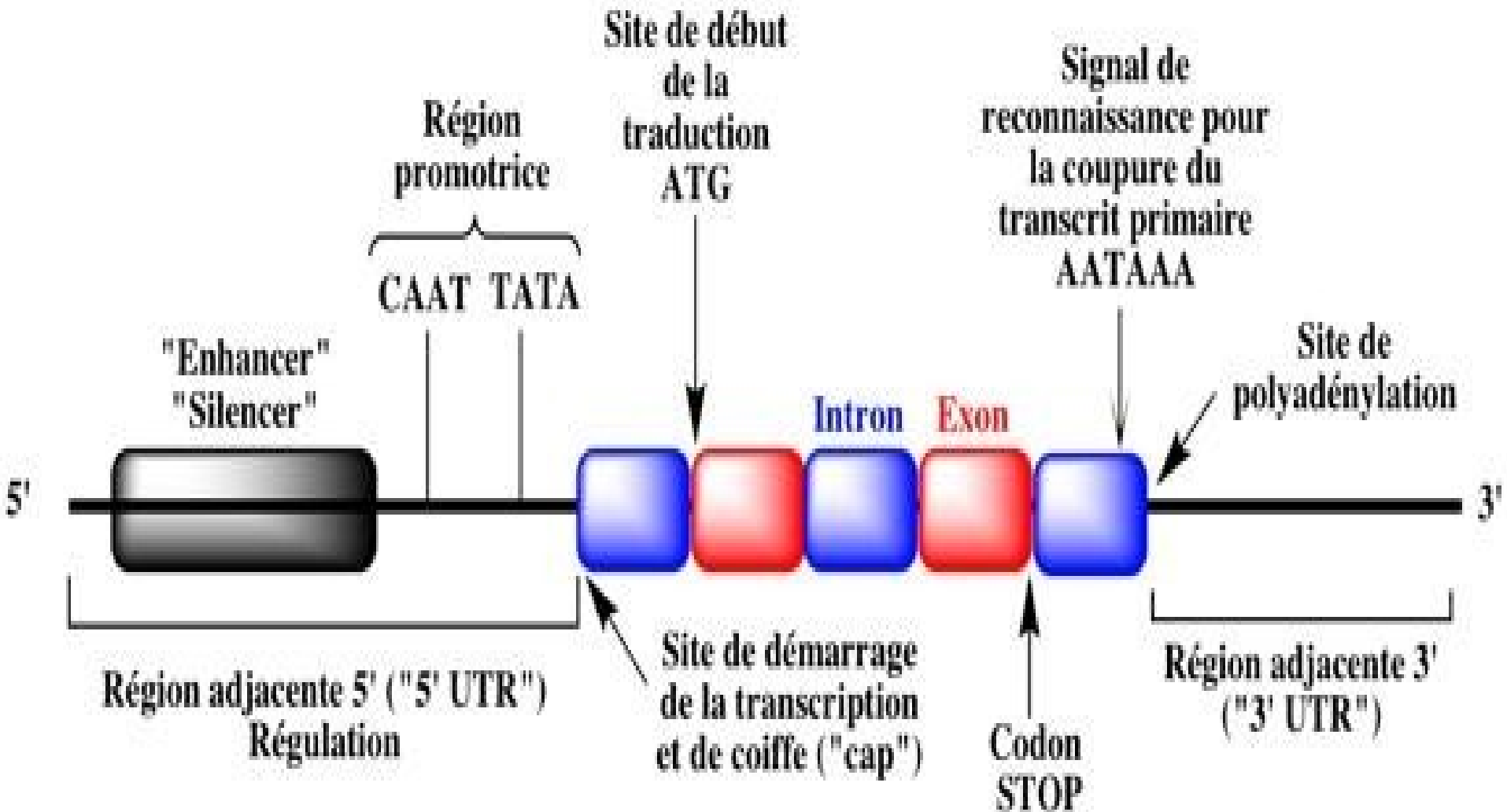
La complexité des organismes n'est corrélée :

ni à la taille de leur génome,

ni avec le nombre de leur

B- L'ANAOMIE D'UN GENE

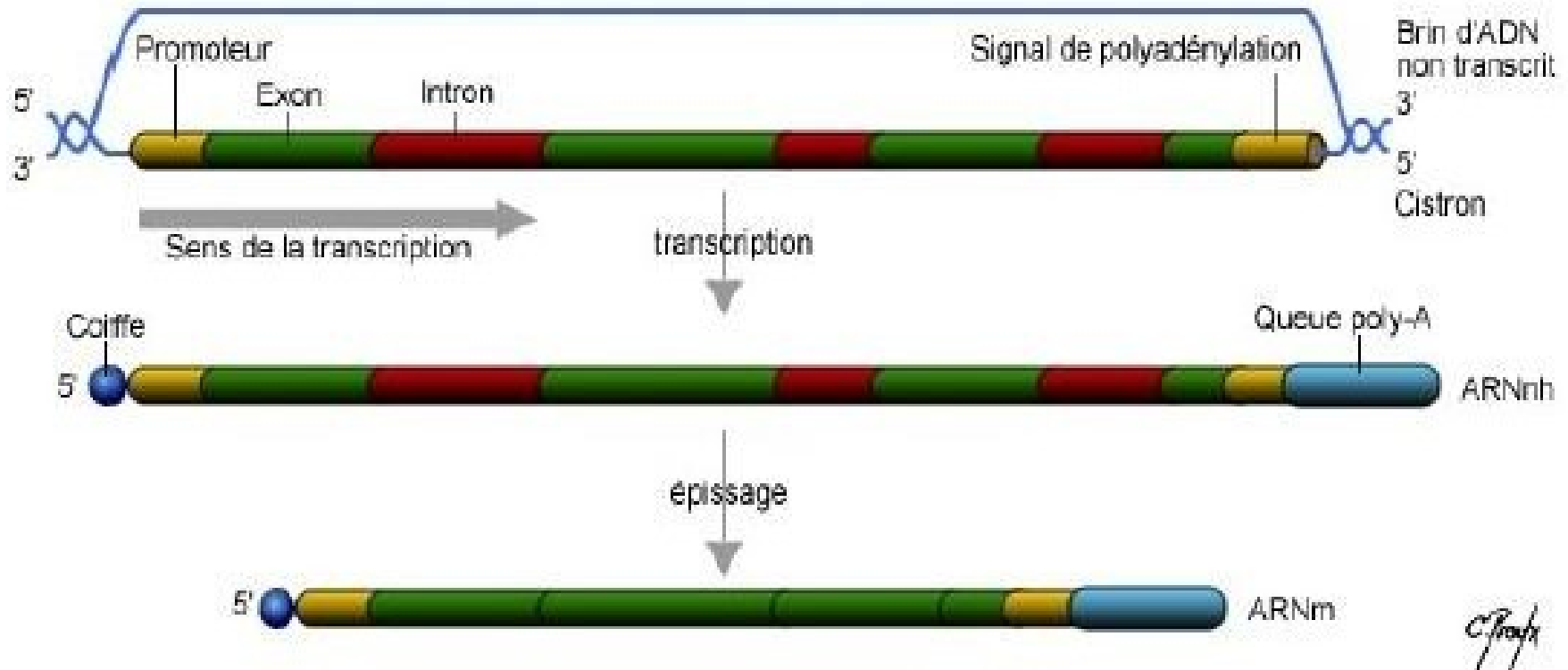
HUMAIN



Particularités du génome des

(exemple: génome humain)
eucaryotes

Unité de transcription est monocystronique



L'épissage est dit constitutif: lorsqu'un exon est systématiquement inséré dans le transcrit mature.

A l'inverse, on parle **d'épissage alternatif** quand un exon peut être soit inclus soit exclu de l'ARN mature.

Les différentes étapes de l'expression d'un gène

Transcription

Ajout de la coiffe

Epissage

Polyadénylation

Edition de l'ARN

Contrôle qualité

Export

Localisation et stockage des ARNm

Stabilité des ARNm

Régulation par les microARNs

Traduction

Modifications post-traductionnelles

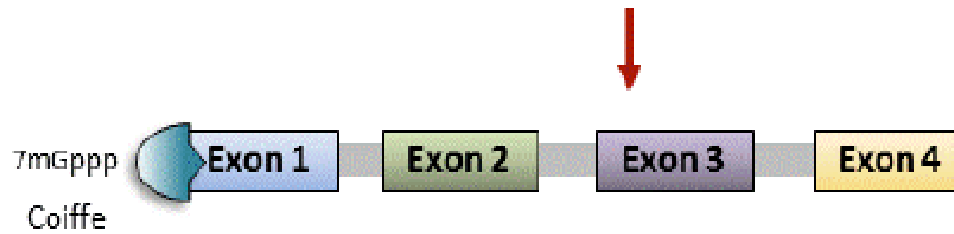
Stabilité des protéines

Localisation des protéines

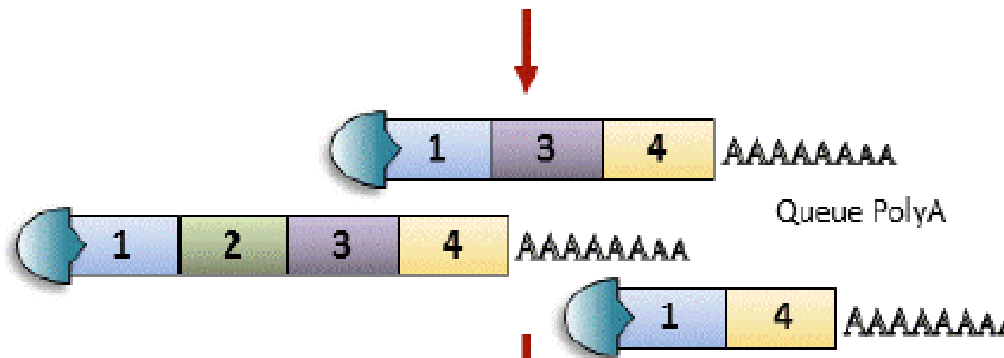
Partenaires



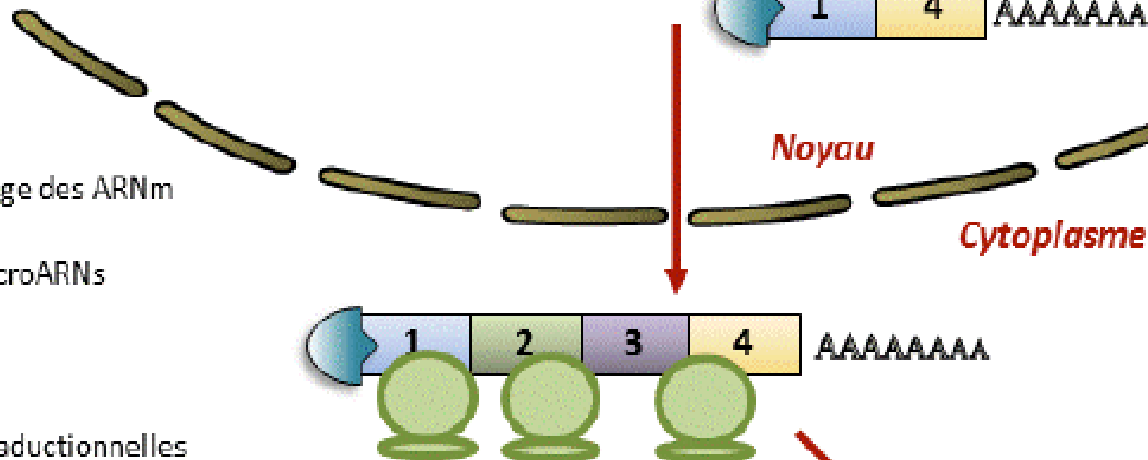
Gène (ADN)



Transcrit primaire (ARN)



Transcrits matures (ARNm)

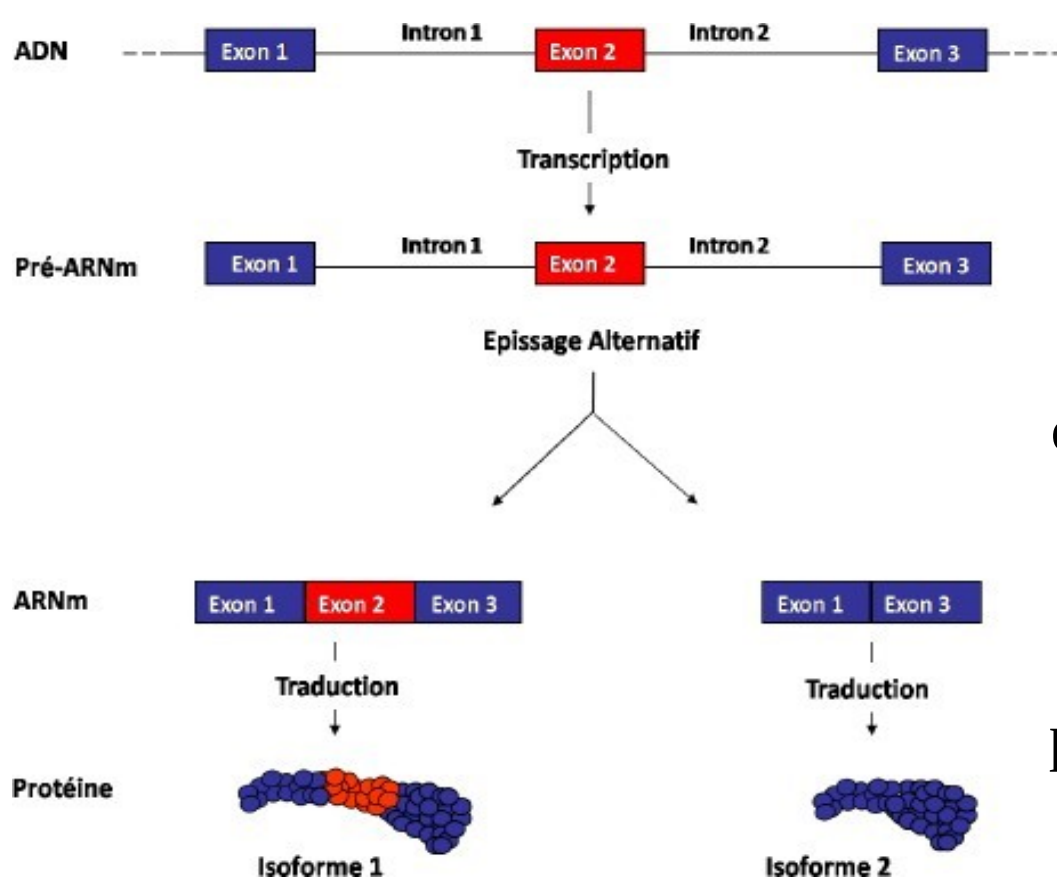


Protéine



Durant l'épissage de l'ARN, les

suivant diverses combinaisons vont mener à la création d'un réseau varié d'ARNm à partir d'un seul pré-ARNm. Ce processus s'appelle l'épissage alternatif de l'ARN.



En effet, il n'est pas obligatoire que tous les exons d'un gène soient inclus dans l'ARN messager mature, certains exons sont donc considérés comme « alternatifs ». Ainsi un seul gène peut produire différents ARNm matures et par conséquent, plusieurs isoformes protéiques ayant des fonctions biologiques différentes, voire opposées.

Un gène doit plutôt être considéré comme une succession d'exons sélectionnés alternativement et permettant la production d'un ensemble de transcrits matures

En Conclusion:

Le gène est composé d'une séquence :

§- **transcrite**,

§- **organisée en mosaïque** : alternance d'exons et d'introns.

* **les introns** = environ 100 à 10000 paires de bases :

séquences intercalées entre les exons, interrompent le gène (= **gènes discontinus** dans les cellules eucaryotes \neq pour les procaryotes),

séquences transcrites en ARN mais non traduites en protéine : présentes dans le transcrit primaire puis éliminées au cours de la maturation, rôle mal connu.

* **les exons** : séquences de gènes exprimées, transcrites et traduites, environ 50 à 500 paires de bases

Les gènes représentent une information **très morcelée** : exons = 1% ; introns = 25% du génome,

sont noyés dans une quantité considérable de séquences non codantes au sein du génome : séquences intergènes : 75% du génome ont une taille sans relation avec celle de la protéine pour laquelle ils codent.

§- Epissage alternatif de l' ARN

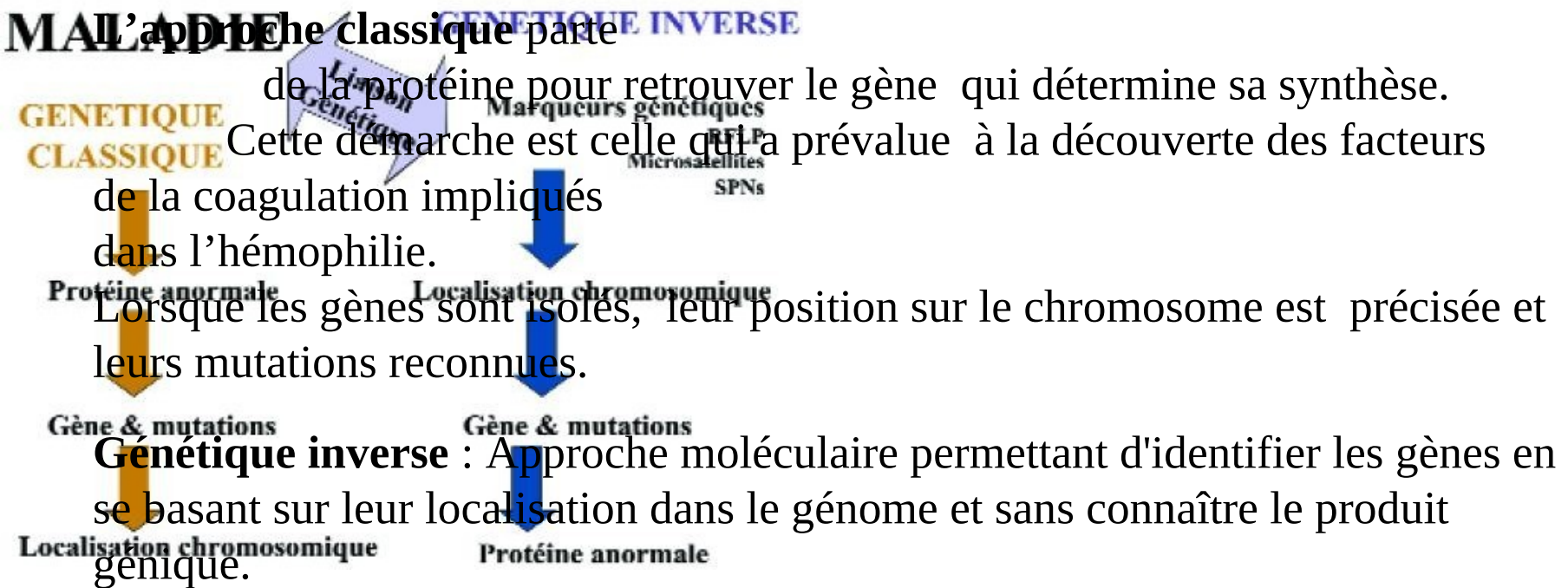
L'épissage de l'ARN est un processus post-transcriptionnel essentiel et réglé avec précision qui intervient avant la traduction de l'ARNm.

qu'au moins **70 %** des quelque 25 000 gènes qui composent le génome humain subissent un épissage alternatif et que, en moyenne, un gène donne naissance à **4** variants issus d'un tel épissage, pouvant donner naissance à environ **100 000** protéines différentes de par leur séquence et, du coup, leurs activités. Ce processus est un grand contributeur à la diversité du protéome et fournit une part d'explication au différentiel entre le nombre de gènes et celui des protéines.

Des dérégulations de l'épissage alternatif sont impliquées dans de nombreuses maladies

Méthodes pour identifier les gènes impliqués dans les maladies génétiques:

deux types d'approche : **génétique classique** et **génétique inverse**



C.à.d. on cherche à déterminer la localisation puis la séquence du gène et de ses mutations afin d'en déduire la protéine ainsi que son rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Elle a permis d'identifier les gènes impliqués dans plusieurs maladies telles que la chorée de Huntington, la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose et ...

II- GENETIQUE FORMELLE

=

HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE MONOGÉNIQUE

≠

**MALADIES HÉRÉDITAIRES NON
MENDÉLIENNES:**

Elles concernent l'hérédité mitochondriale,
l'empreinte parentale, les maladies oligogéniques
(digénisme, trigénisme) et les maladies
multifactorielles (hérédité complexe).

et autres Modes de Transmission

A- Hérité mendélienne

Quand une maladie résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle ou monogénique** (ces deux termes sont équivalents).

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "**maladie mendélienne**".

Une maladie mendélienne n'est pas hétérogène

si le gène impliqué est le même chez tous les patients (mucoviscidose, myopathie de Duchenne, phénylcétonurie ...).

On définit pour les maladies mendéliennes
quatre modes de transmission,

§ **autosomique ou lié à l'X**, selon que le gène impliqué est localisé sur un **autosome** ou sur le **chromosome X** ;

§ **dominant ou récessif**, selon que la maladie est dominante ou récessive.

Cas particuliers : on dit qu'une maladie mendélienne présente :

§ **une pénétrance incomplète** quand on peut avoir le génotype à risque sans être atteint de la maladie,

§ **une expressivité variable** quand, pour un même génotype à risque,

la maladie peut prendre différentes formes,

§ **une empreinte parentale** quand la maladie dépend du fait que la mutation responsable a été transmise

1- Hérité mendélienne monogénique

Le **gène** est l'unité d'information génétique.

Les allèles diffèrent entre eux par **mutation** mais le terme de mutation n'est pas synonyme de pathologie.

Une mutation peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse ou polymorphisme); quand la mutation du gène entraîne une maladie, on parle **d'allèle morbide**.

- § > 6.000 maladies transmises sur un mode monogénique
 - § Dans 85%, gène connu
- § 1 % des nouveau-nés vivants
- § 1 gène => plusieurs maladies : hétérogénéité phénotypique
 - 1 maladie => plusieurs gènes :
- hétérogénéité génétique/ allélique

On estime, par exemple, que 10% des maladies monogéniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte.

Les eucaryotes ont 2 copies du message héréditaire (au contraire des procaryotes et des virus),
1 paternelle et 1 maternelle ;

2 allèles sont 2 alternatives d'un gène, situés à la même place (ou locus) sur les 2 copies
du génome ;

le changement d'un caractère héréditaire au niveau
d'une des 2 copies du génome
(chromosomes homologues) peut :

- soit modifier le phénotype :
ce changement s'exprime sur le **mode dominant (D)**.
 - soit ne pas modifier le phénotype :
gène récessif (R).

Si 2 allèles s'expriment simultanément, les gènes sont
dits co-dominants (ex: système A,B,O).

Ce schéma général est le mode de l'hérédité autosomique; mais les chromosomes sexuels sont différents chez l'homme et chez la femme: chez la femme, XX, récessivité et dominance des caractères liés à l'X s'exerceront comme pour les autosomes; chez l'homme, XY, et donc hémizygote pour l'X, le phénotype sera l'expression du génotype de X.

◆maladies dominantes : 70%

◆maladies	récessives : 25% Dominant	Récessif
◆maladies Autosomique	liées au sexe : 5% DA	RA
Lié à l'X	DLX	RLX

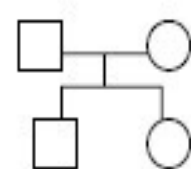
Symboles habituellement utilisés dans les arbres généalogiques



Mariage

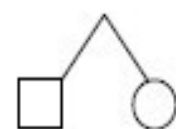


Mariage consanguin

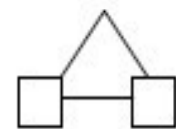


Parents et enfants

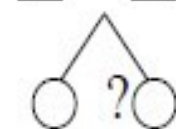
(dans l'ordre de la naissance)



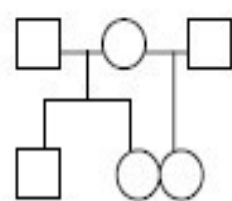
Jumeaux dizygotes



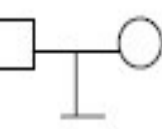
Jumeaux monozygotes



Jumelles dont la zygosité est inconnue



Une femme avec ses enfants des deux maris



Epoux sans enfants



Homme



Femme



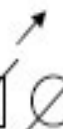
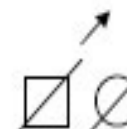
Sexe indéterminé



Individu atteint



Proposant



individu décédé



Hétérozygote pour un caractère autosomique



Porteur d'un gène récessif lié à l'X



Avortement et fœtus mort

de sexe indéterminé

2 Hérité autosomique dominant AD:

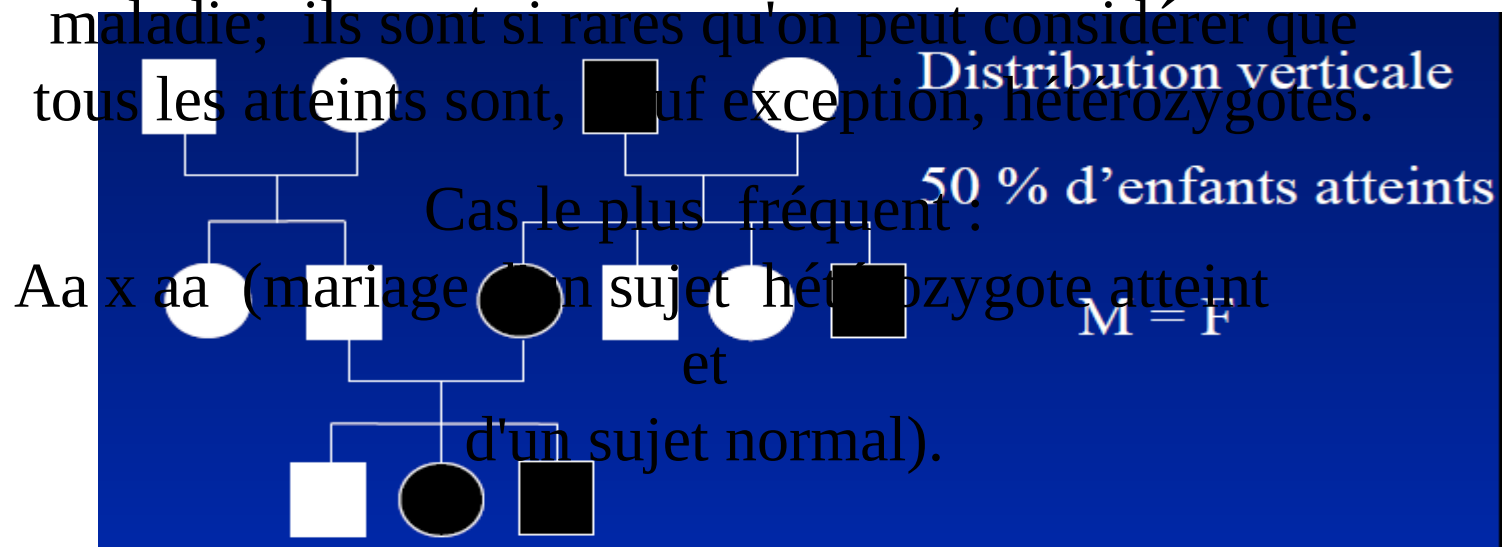
a- Cas général

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste.

Les individus hétérozygotes (A/a) pour le gène en cause

sont malades.

Généralement, les individus homozygotes (A/A), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes.



Les sujets atteints naissent toujours d'un parent porteur du même caractère (sauf mutation).

Le caractère apparaît à **chaque génération** (ne saute pas de génération, sauf lorsque la pénétrance est réduite)

Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît **verticale** sur l'arbre généalogique.

Il y a autant de **filles que de garçons** atteints.

Il y a en moyenne dans les fratries autant de sujets atteints que de sujets sains.

Un sujet atteint a **la moitié** de ses descendants atteints (statistiquement).

Un sujet sain a tous ses enfants indemnes.

On n'observe pas particulièrement de consanguinité.

Le caractère peut apparaître par mutation, puis se

MESSAGE

*Les arbres généalogiques de maladies dominantes autosomiques à transmission mendélienne comportent des **individus**, hommes et femmes, atteints dans chaque génération ; en outre les hommes et les femmes affectés transmettent la maladie à leurs fils et à leurs filles dans des **proportions** égales.*

CONSEIL GÉNÉTIQUE

- Risque théorique de 50 % d 'enfants atteints
- Quelque soit le sexe pour la descendance du sujet atteint
 - Risque faible de récurrence pour le couple en cas de néomutation (*de novo*)

*** Remarques :**

La plupart du temps, on ignore ce que serait un sujet homozygote pour le caractère dominant.

Certaines observations suggèrent qu'il aurait une atteinte plus sévère, plus tôt, ou des troubles plus rapidement évolutifs.
Notion de **pénétrance et d'expressivité**.

Si une maladie n'est pas compatible avec la reproduction, sa fréquence est celle de son taux de mutation.

*** Exemples de maladies AD :**

Achondroplasie

Aniridie, Maladie de Marfan Myotonie de Steinert

Polydactylie

Polypose colique multiple

. Particularités de dominance

***) Codominance :**

Expression de deux allèles différents pour un même gène (hétérozygote).

Le phénotype résultant est la somme de ceux codés par chaque allèle.

***) Semi-dominance :**

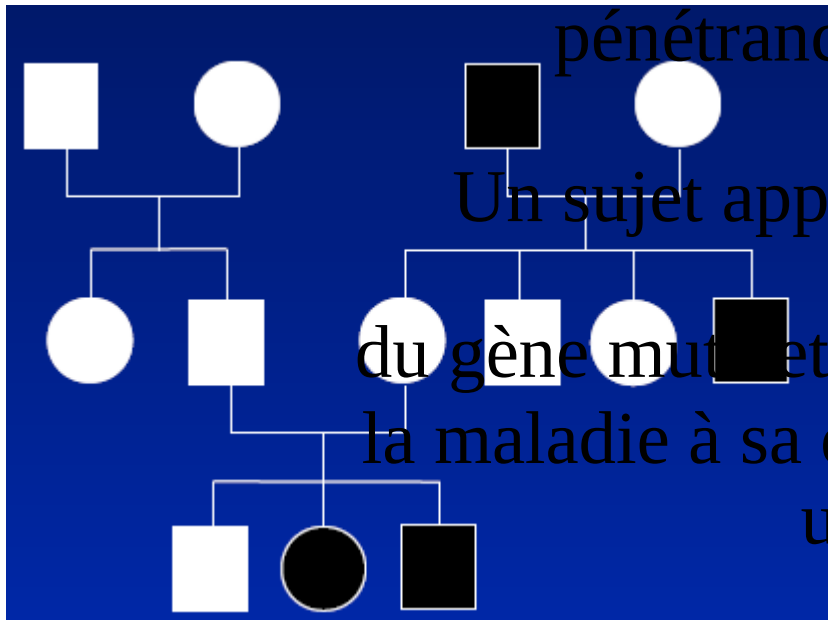
Situation où un hétérozygote possède un phénotype intermédiaire entre ceux codés par chaque allèle.

*** Certains facteurs peuvent modifier ces règles de transmission :**

- mutations de novo
- pénétrance incomplète
- expressivité variable

b- Particularités de l'hérédité AD b1- **Pénétrance incomplète**

Pour certaines maladies, un individu connu pour être porteur de la mutation (soit par sa position sur l'arbre généalogique soit par l'analyse moléculaire) peut ne présenter aucun signe de l'affection. Le gène morbide est dit alors avoir une **pénétrance incomplète**.



Un sujet apparemment sain peut donc être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance donnant lieu ainsi à un **"saut de génération"**.

La pénétrance est *complète* : $p=1$

Dans tous les cas l'individu porteur du génotype A/a est malade.

La pénétrance est *incomplète* : $p=0,8$

Dans 80% des cas l'individu porteur du génotype A/a est malade.

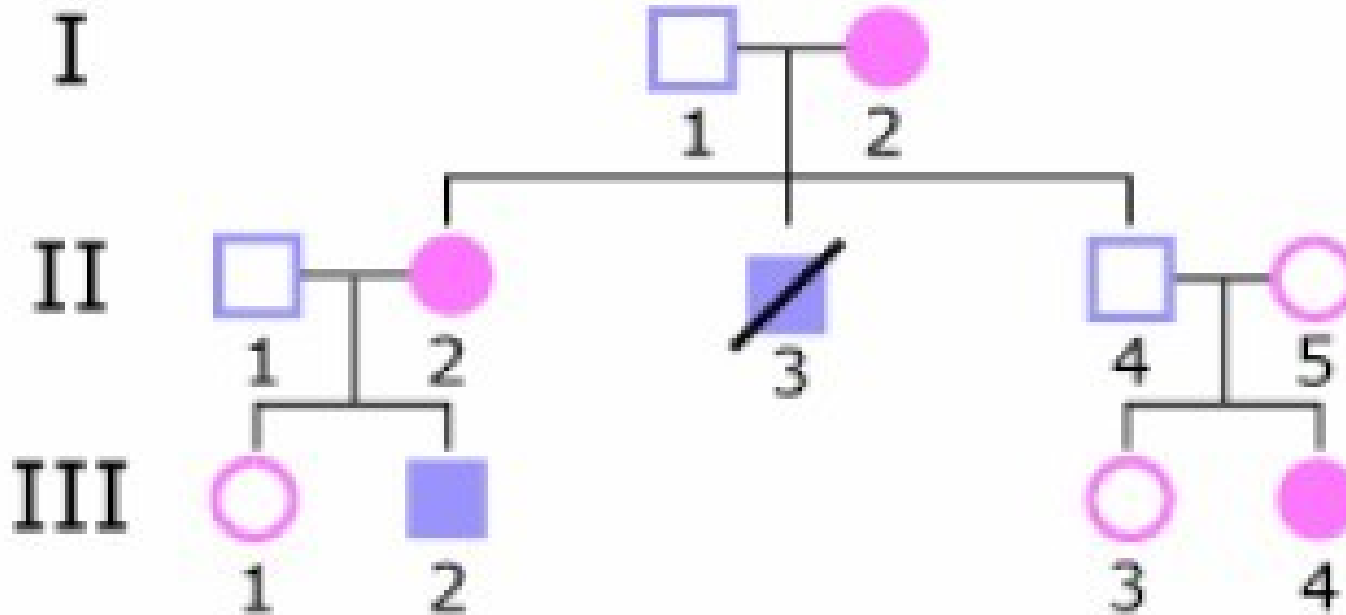
Dans 20% des cas l'individu porteur du génotype A/a n'est pas malade.

Exemple 1: Parmi les maladies dominantes rares: la **polydactylie** (doigts surnuméraires)

et la **brachydactylie** (doigts courts)



Exemple 2: Rétinoblastome



Plusieurs membres de la famille ci-dessus ont développé un rétinoblastome (tumeur embryonnaire de la rétine). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante dont la pénétrance est de 90%.

Pénétrance: probabilité de l'expression phénotypique d'un gène / génotype **Expressivité: type ou intensité de l'expression** phénotypique d'un gène / génotype

- La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant :

$$\frac{\text{nombre d'hétérozygotes malades}}{\text{nombre total d'hétérozygotes.}}$$

En pratique,
une pénétrance de 80% signifie qu'un sujet porteur de la mutation a 80% de risque d'être malade.

Ce phénomène est expliqué par l'interaction de l'allèle morbide avec

- * **des gènes modificateurs** : un autre gène modifie l'expression du gène morbide.

- * **Gènes épistatiques** : l'expression phénotypique d'un gène dépend de l'expression phénotypique d'un autre gène.

- * **Gènes suppresseurs** : mutation qui supprime l'expression phénotypique du gène morbide ou

- * **des facteurs de l'environnement.**

- La pénétrance d'un gène morbide peut aussi varier en fonction d'autres paramètres
 - # dont l'âge(la pénétrance de la mutation responsable de *la chorée de Huntington* est de **0** à la naissance, de **50%** vers 40 ans et de **100%** vers 70 ans).

- # ou le sexe:
exemple **calvitie**.

Trait mendélien autosomique dominant chez l'homme
récessif chez la femme influencé par les hormones
(mécanisme biochimique complexe)



Exemple 3 : la maladie de Huntington

C'est une affection génétique à transmission dominante avec une **pénétrance complète**.

Il s'agit d'une dégénérescence du système nerveux entraînant des convulsions et une mort prématurée.

C'est cependant une maladie qui se déclare tardivement, les symptômes n'apparaissant généralement pas avant que l'individu soit en âge de procréer.

La mutation consiste en une **expansion anormale d'une répétition de triplets CAG** – qui code l'acide aminé glutamine.



HTT est situé sur le court (p) du bras de l'chromosome 4 à la position 16,3.

(CAG)_n

3'

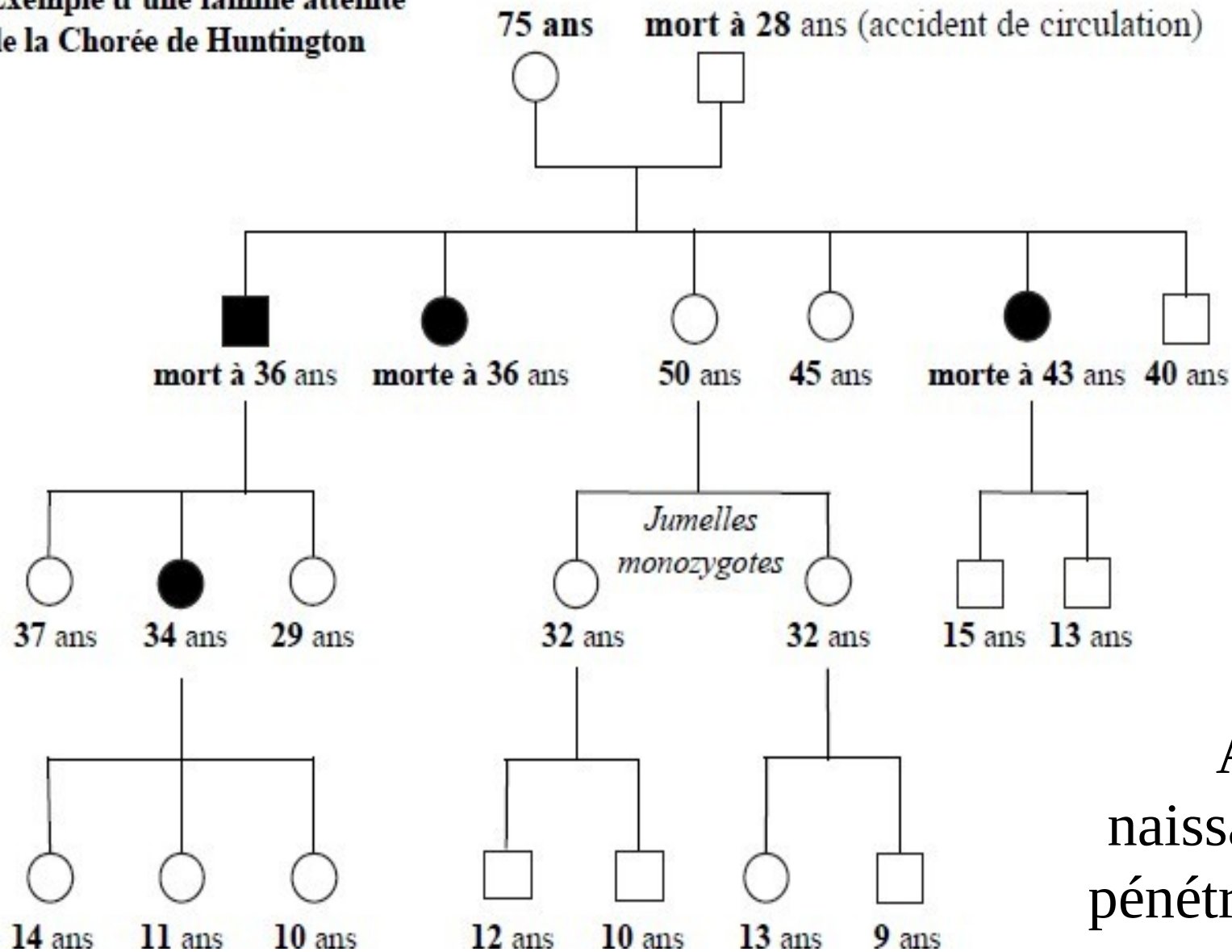
il est répété jusqu'à 250 fois au lieu de 35 normalement
et rend toxique la protéine Huntington mutée.

Chaque enfant d'un porteur de l'allèle anormal a une
probabilité de 50 % d'en hériter
et de contracter la maladie qui lui est associée.

Cette situation tragique a suscité d'importants efforts
pour créer des méthodes permettant
de détecter les porteurs de l'allèle anormal avant que la
maladie ne se déclare.

L'application de techniques moléculaires
a permis de mettre au point une méthode prometteuse
de dépistage.

**Exemple d'une famille atteinte
de la Chorée de Huntington**



A la
naissance, la
pénétrance est
nulle;
elle est de

b2- Expressivité variable

Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.

C'est le cas, par exemple, de la ***neurofibromatose de type I*** dont les signes peuvent varier en nature et en gravité chez les membres d'une même famille.

Dans ***le syndrome de Marfan***, pour une mutation familiale identique, certains individus atteints auront une forme sévère touchant les systèmes cardio-vasculaire,

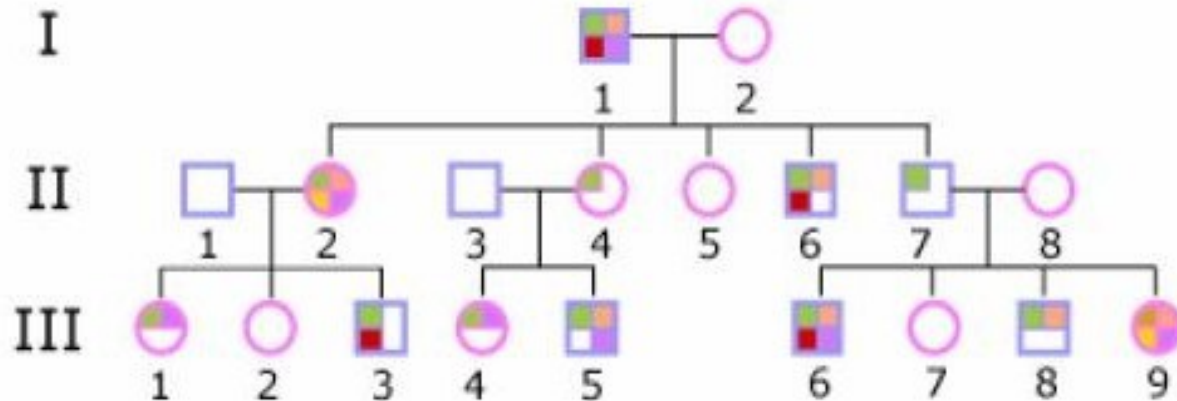
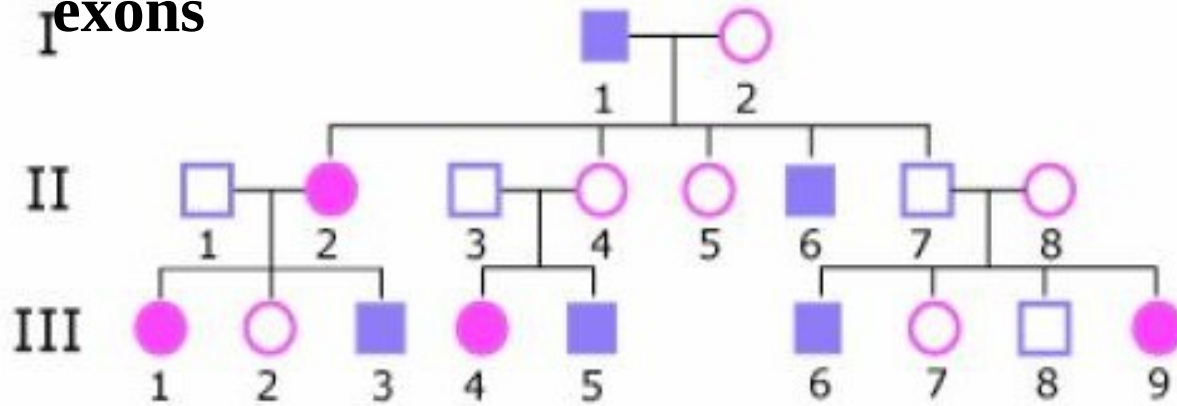
oculaire et squelettique alors que pour

Expressivité variable: exemple Neurofibromatose (NF1)

- **pénétrance complète** mais expressivité différente en fonction de

- **Gène NF1** localisé en **17q11.2, 60**

exons



■ Taches café au lait
■ Nodules de Lisch
■ Gliome du nerf optique

■ Lésion squelettique
■ Neurofibromes

Presque tous

Les patients
présentent **des
tâches cutanées
café au lait.**

Associées à ces tâches,
les patients présentent
selon les cas

**des tumeurs de la
peau**

bénignes (nodules de
Lisch), des tumeurs
des nerfs

(**neurofibromes,
gliome du nerf optique**)
et des **malformations**

Sévérité variable de la neurofibromatose de Recklinghausen (NF1)



"tâches de café au lait"



**Neurofibrome
volumineux**

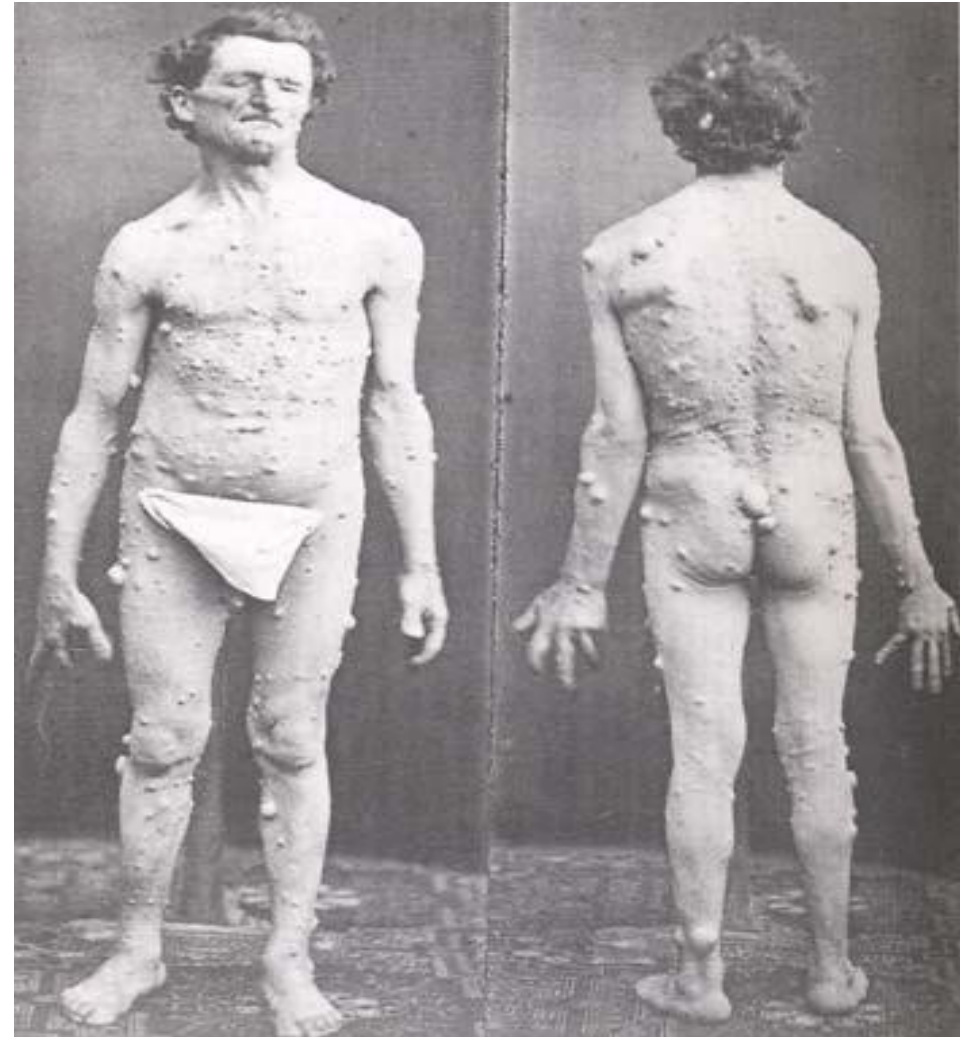


Illustration originale de
Von
Recklinghausen en 1882

Le syndrome de Marfan en est un bon exemple.

Cette maladie touche les tissus conjonctifs, notamment ceux du squelette (membres et doigts longs et fins, hyperlaxité articulaire, déformations osseuses de la colonne vertébrale et du sternum), des yeux (myopie sévère, luxation du cristallin) et du cœur (insuffisance valvulaire, quelquefois dissection aortique et mort subite).

Un individu porteur d'un syndrome de Marfan peut présenter

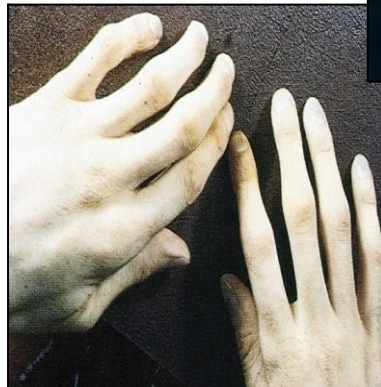
une atteinte de l'un ou de ces trois systèmes dont la sévérité peut notablement varier.

De plus, cette variabilité phénotypique peut être retrouvée parmi les sujets atteints issus d'une même famille, sujets pourtant nécessairement porteurs du même allèle muté.

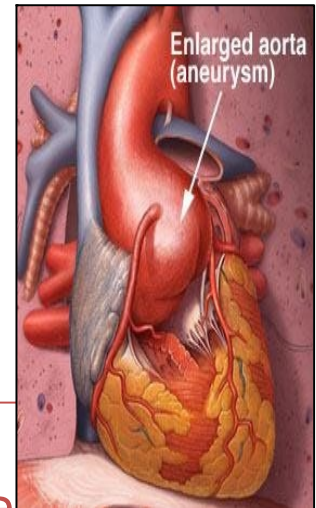
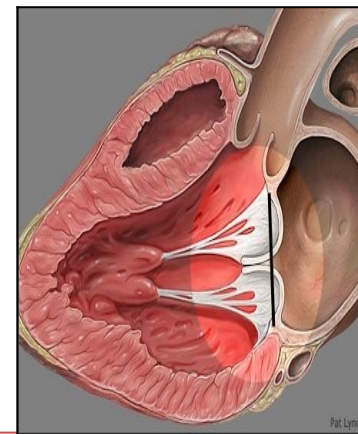
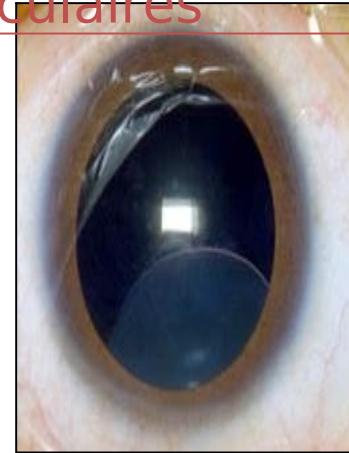
Des facteurs liés à l'environnement ou à d'autres gènes

ex :Syndrome de Marfan du à des mutations du gène de la fibrilline (protéine de la matrice extracellulaire)

Anomalies
squelettiques

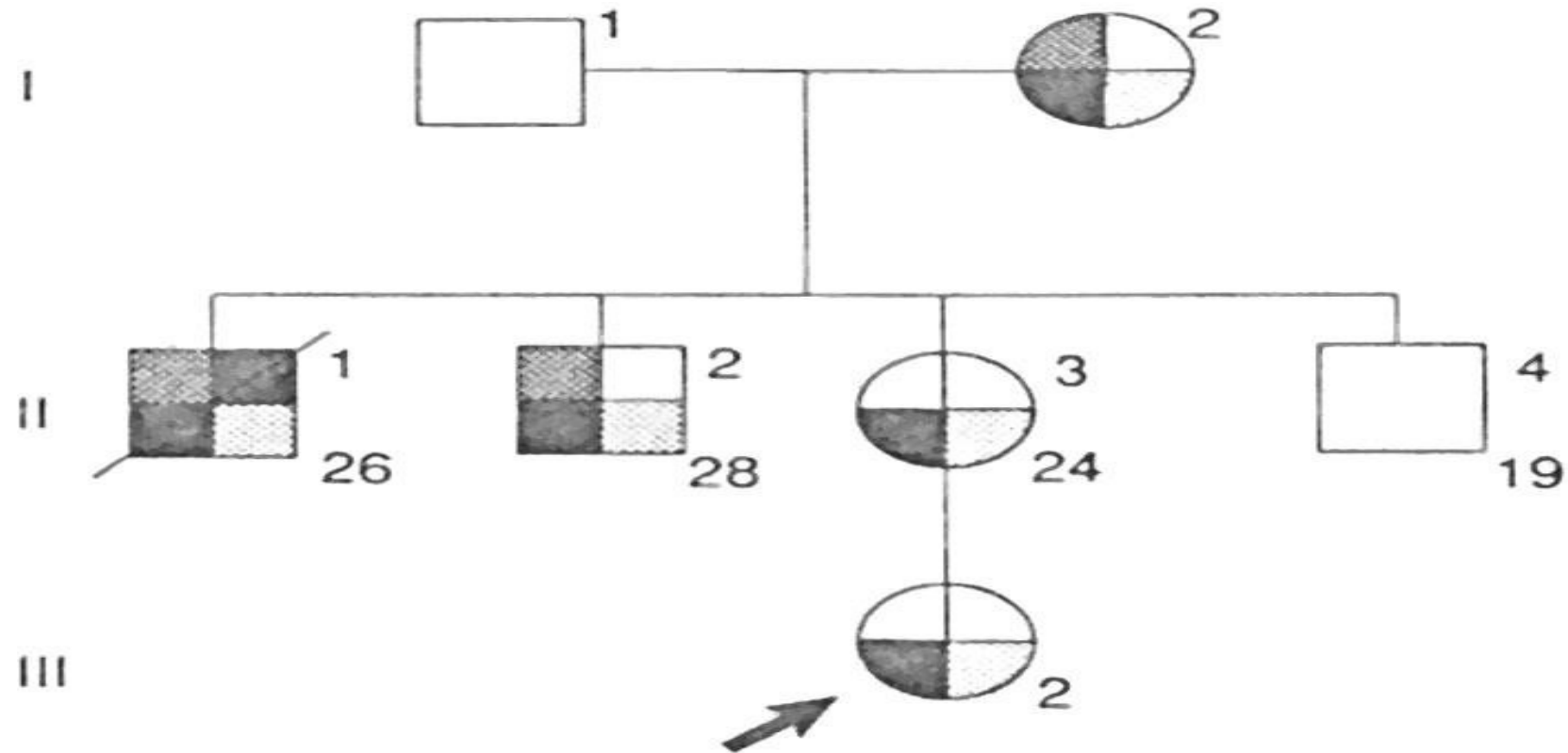






Anomalies
oculaires



Anomalies
cardiovasculaires

Pédigrée du syndrome de Marfan illustrant l'expressivité variable



-  Manifestations cardiaques
-  Manifestations squelettiques
-  Mort subite
-  Dislocation de cristallin

L'expressivité variable est due à :

- **Facteurs environnementaux**

- **Génotype de l'individu**

b3- Mutations récentes

Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux parents sains et non porteurs de la mutation.

Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux;

il s'agit d'une mutation de novo ou néomutation.

Dans la descendance du sujet porteur de cette nouvelle mutation on retrouve les caractéristiques de transmission de

l'hérédité **AD.**

Pour certaines maladies,

la proportion de

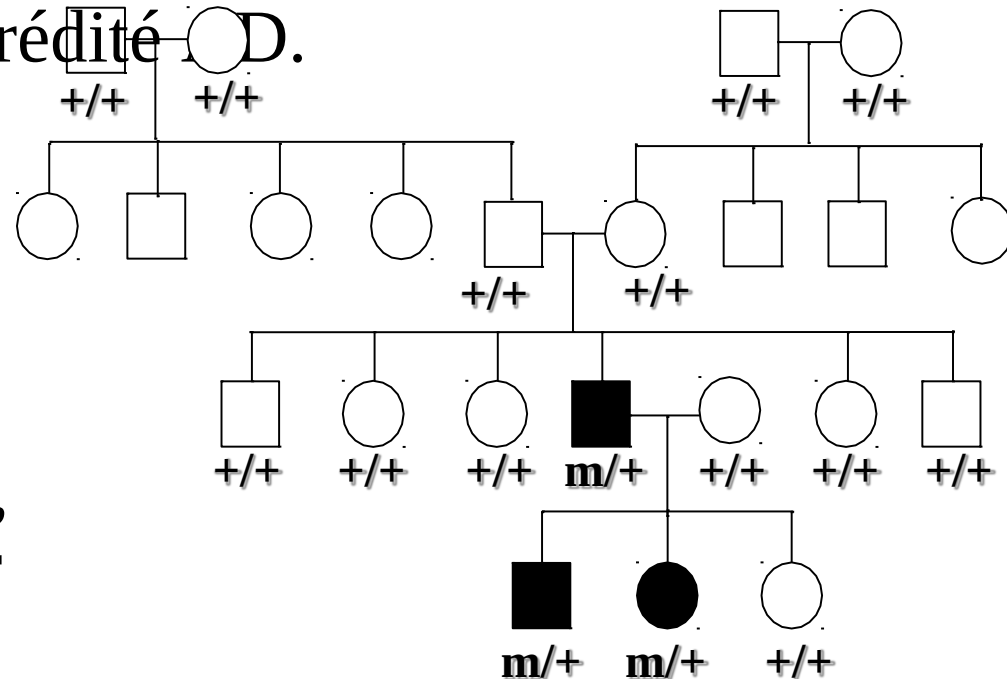
néomutations est très élevée; c'est le cas, par

exemple, pour

l'achondroplasie (80%),

pour NF1 (50%) et pour

la maladie de ***Marfan***



Le phénotype de la pseudo-achondroplasie humaine. illustré par une famille de cinq sœurs et deux frères. Le phénotype est déterminé par un allèle dominant, que nous pouvons appeler D



**exemple, pour *l'achondroplasie*
(80%)**

REMARQUES sur les néomutations:

Le nombre de divisions cellulaires est très différent entre les deux sexes.

L'ovogenèse: chaque gamète est le résultat de **23 divisions**

(22 mitotiques + 1 méiotique).

La spermatogenèse: chaque spermatozoïde résulte en moyenne d'environ **200 divisions** et ce nombre augmente

avec l'âge

(= $30 + 23n + 5$ avec $n = \text{âge en années} - 15$; 30 divisions mitotiques; 23 cycles/an).

En toute logique,
la fréquence des néomutations paternelles

b4- Mosaïques germinales

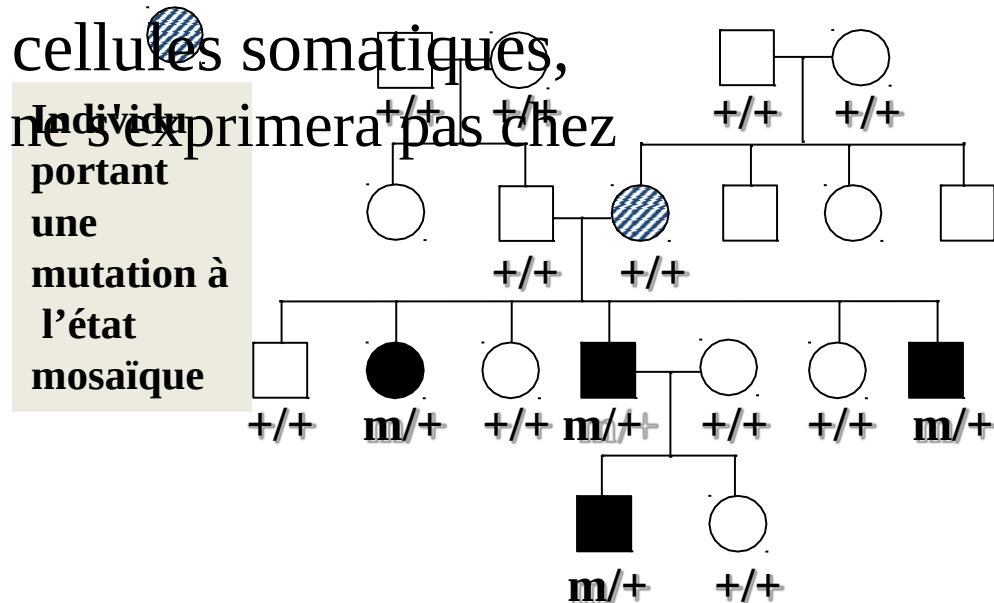
Le mosaïcisme germinale est défini par la présence d'une double population de cellules germinales, d'autres étant sauvages.

Par définition, le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance.

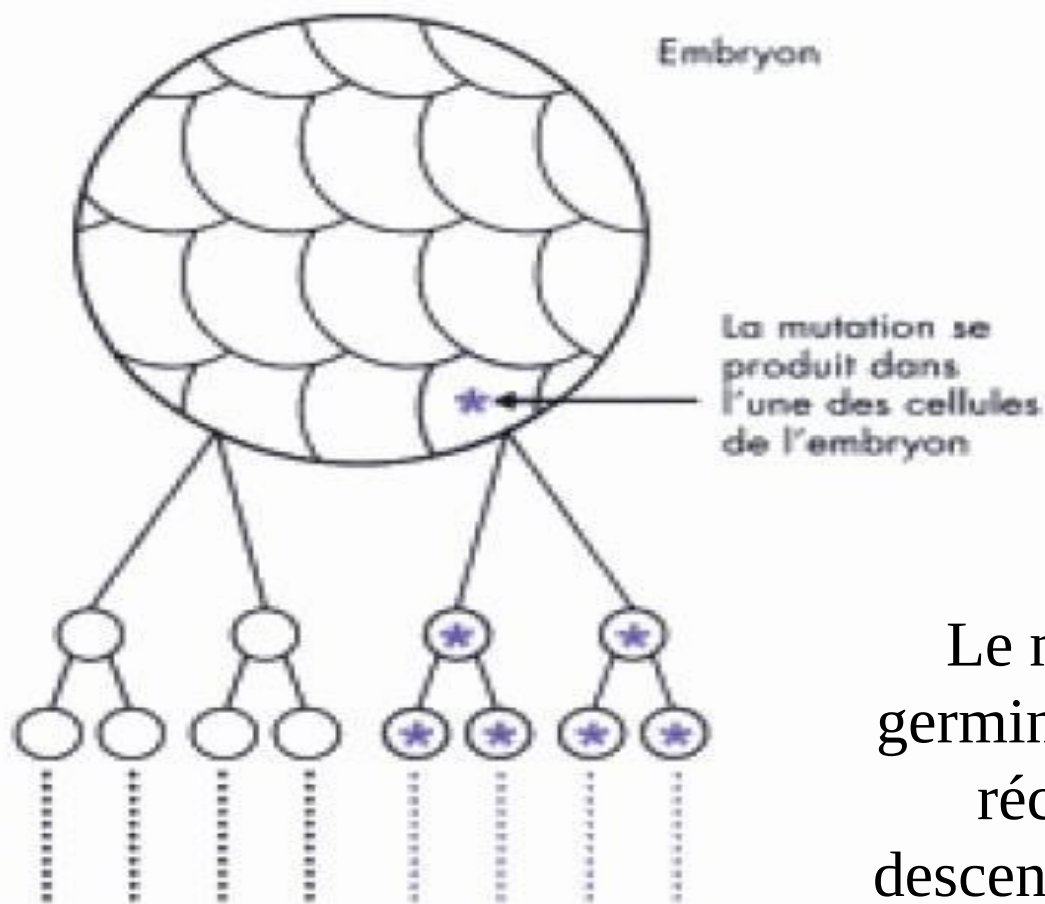
Si cette mutation est absente des

le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.

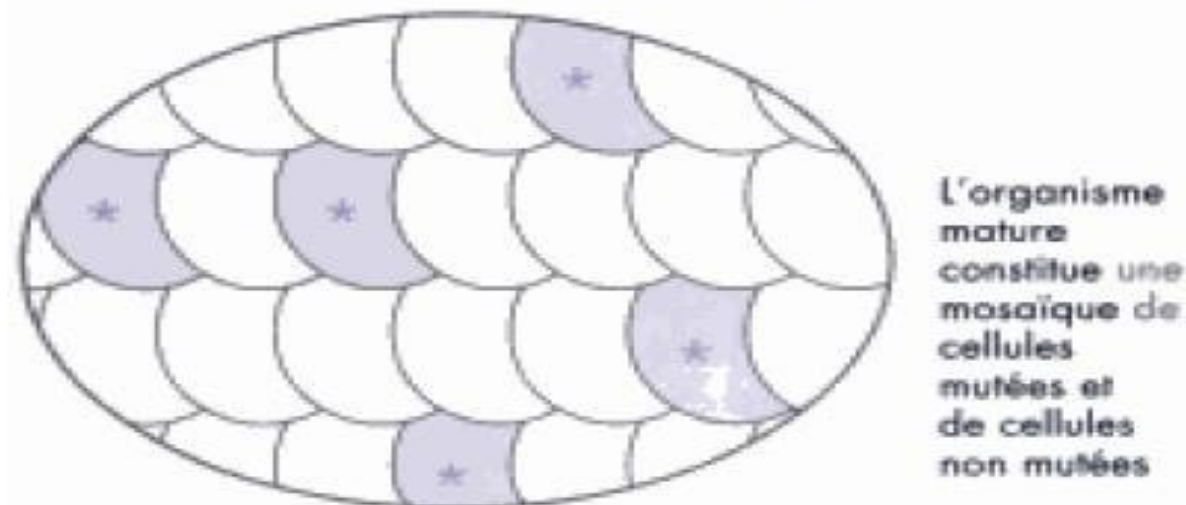
Ce concept est d'une grande importance en conseil génétique puisqu'il signifie que des parents indemnes peuvent avoir plus d'un enfant porteur d'une apparente néo-mutation.



Mosaïques germinales



Le mosaïcisme de la lignée germinale aggrave les risques de récurrence pour la future descendance du parent présentant le mosaïcisme



Exemple: L'ostéogenèse imparfaite est une affection autosomique dominante habituellement associée à des mutations hétérozygotes dans les gènes **COL1A1** ou **COL1A2** codant pour les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène de type 1 (**chromosomes 17 et 7**).

La transmission du trait peut alors ressembler, dans certaines familles,

à une hérédité autosomique récessive avec plusieurs enfants issus

parents sains.

terminal a été décrit dans

(**COL1A1**)
u

**fragilité osseuse découverte dès
l'enfance avec risque de fracture
Déformation possible des
membres et du thorax associée**

Exemple pour mutation de novo



b 5-Anticipation

Il y a anticipation quand l'âge d'apparition de la maladie est de plus en

plus précoce au cours des générations successives;

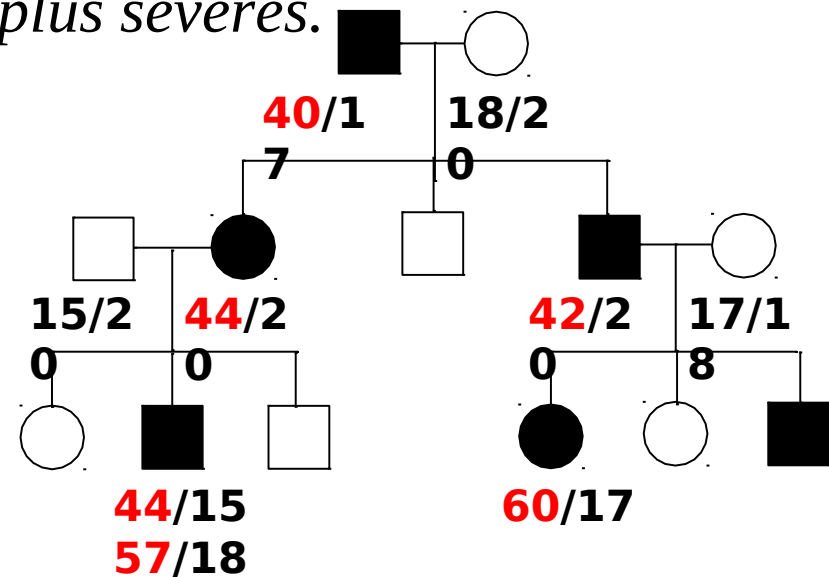
→ l'anticipation réfère à un phénomène d'apparition plus précoce d'une maladie d'une génération à l'autre accompagnée

Le phénomène est observé surtout,

mais non exclusivement,
dans les maladies autosomiques
dominantes,

en présence d'une répétition plus
marquée de triplets
d'une génération à l'autre, comme
dans la dystrophie myotonique
(CTG)

et la maladie de Huntington (CAG).



la maladie de Huntington

**La maladie de Steinert représente l'exemple
classique d'un tel phénomène.**

Habituellement, l'analyse d'une telle famille se faisait de "bas en haut".

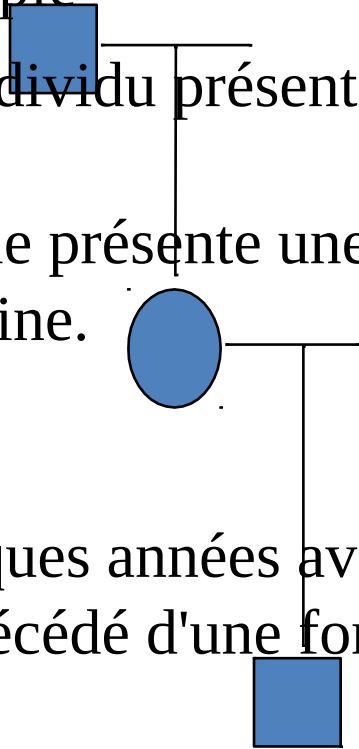
La survenue d'un enfant avec maladie de Steinert congénitale faisait rechercher ce diagnostic chez sa mère puis chez un des ses grands-parents.

Exemple

Un individu présente une cataracte à l'âge de 70 ans.

Sa fille présente une maladie de Steinert typique avec début dans la trentaine.

Quelques années avant son diagnostic, elle a accouché d'un enfant qui est décédé d'une forme congénitale de maladie de Steinert.



Maladie de Steinert

La maladie de Steinert est une myopathie héréditaire autosomique dominante touchant les deux sexes.

L'anomalie génétique est transmise par l'un des parents: la transmission est dite verticale, sa fréquence est d'environ 1/8'000 personnes, son gène se situe sur le chromosome 19.

Dans la forme classique, on observe des signes :

- musculaires (myotonie et dystrophie musculaire),
- Cardiaques : atteinte du myocarde par mauvaise vascularisation,
 - oculaires (cataracte),
- neurologiques (troubles du sommeil, dépression, ralentissement intellectuel),
 - calvitie précoce

Description Clinique

la forme
néonatale

la forme adulte

la forme
tardive

§ insuffisance respiratoire
troubles du rythme

§ une atteinte musculaire :
faiblesse et

Atrophie et atteignent les
muscles du visage lui
conférant

parfois un aspect
"inexpressif"

§ troubles de la

§ une ~~contenance~~ ~~metul~~ ~~du rythme~~ ~~cataracte~~

§ troubles ~~cardiologiques~~ ~~neurologiques~~ :
un retard Intellectuel.

§ perte des cheveux

§ myotonie (poignée de main)

§ début après 50 ans

§ clinique peu
symptomatique

§ souvent, on ne
retrouve une
cataracte

§ une calvitie.

§ forme gravissime

§ début néonatal

§ hypotonie
importante

§ facies peu
expressif

§ décès fréquent

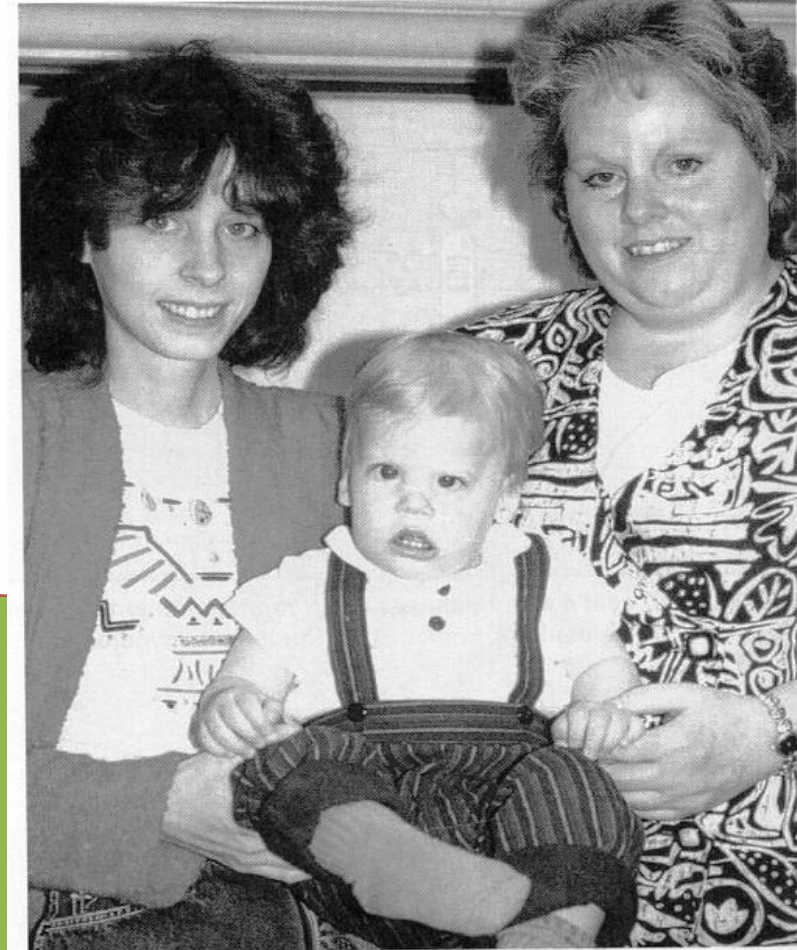
§ retard

psychomoteur

§ transmission

mère-enfant

uniquement



La forme congénitale ne s'observe que lorsque la mutation est transmise par la mère.

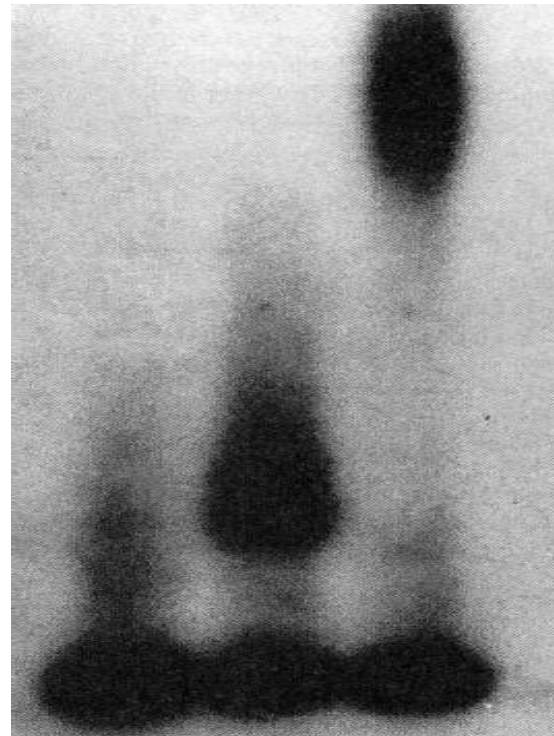
Sa survenue est totalement indépendante du degré de sévérité de l'atteinte maternelle (la maladie est d'ailleurs souvent méconnue chez la maman).

10
Kb
9
Kb



N Steinert

Des patients avec maladie de Steinert ont une augmentation de la taille



La maladie de Steinert, maladie dominante avec anticipation

Dystrophie myotonique de Steinert

Forme néonatale



Mère et enfant avec la dystrophie myotonique



ANOMALIE GÉNÉTIQUE

<CTG 38



CTG 40-5000

Le gène MTPK situé dans le chromosome 19 est une région instable composée de triplet (CTG).

•b6- **Pléiotropie** = Un gène affecte **plusieurs caractères**

L'expression de certains gènes peut se limiter à un seul organe
(ex : les *rétinites pigmentaires AD* qui comportent
uniquement
des anomalies ophtalmologiques);

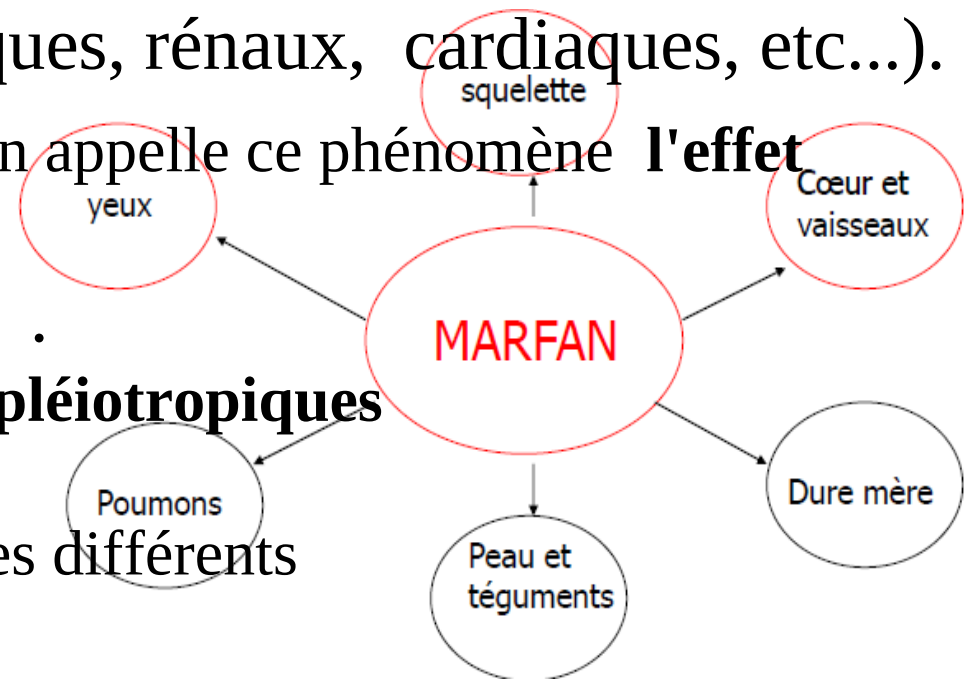
d'autres maladies touchent de nombreux organes (ex : *la sclérose tubéreuse de Bourneville* donne
des signes cutanés, neurologiques, rénaux, cardiaques, etc...).

Exemple de syndrome de MARFAN On appelle ce phénomène **l'effet pléiotropique** du gène

Mutations pléiotropiques

Une mutation qui affecte plusieurs

caractères différents



MÉCANISMES DE LA DOMINANCE

- ◆ **Mutation perte de fonction ou haplo-insuffisance:** seul l'allèle normal fonctionne mais la quantité de protéine fournie est insuffisante (ex de l'hypercholestérolémie familiale)
- ◆ **Mutation gain de fonction:** la protéine issue de l'allèle muté fonctionne différemment de la protéine normale.
La fonction de la protéine mutée peut être amplifiée, dérégulée, toxique ou complètement nouvelle pour la cellule (ex: chorée de Huntington).
- ◆ **Mutation dominante négative:** la protéine mutée interfère avec la fonction de la protéine normale
(ex: ostéogénèse imparfaite Gène col1)