

Génétique PASS

2020-2021

- Organisation et dynamique du génome humain
- **Modes de transmission**
- Outils et techniques 1: analyses ciblées
- Outils et techniques 2: analyses pangénomiques
- Enseignements dirigés

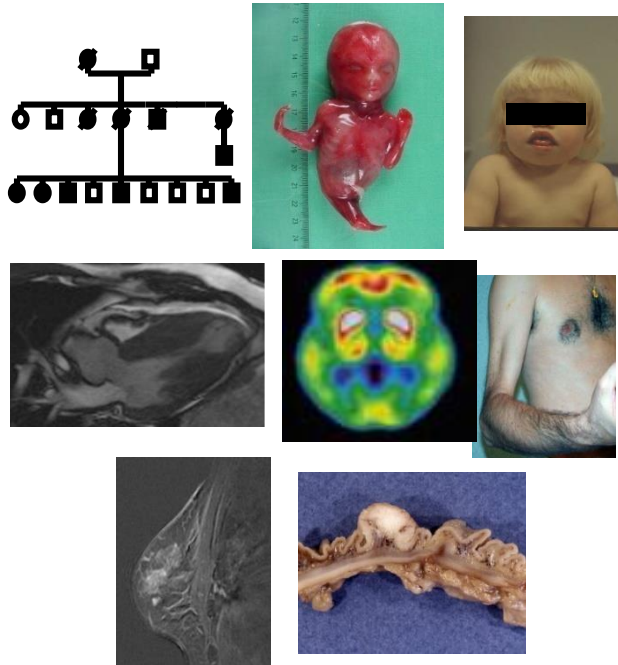
Equipe pédagogique:

Thierry Frébourg, Claude Houdayer, Gaël Nicolas, Pascale Saugier-Veber, Pascaline Gaildrat, Isabelle Tournier, Kevin Cassinari, François Lecoquierre

La Génétique est l'étude de la transmission des caractères et des gènes qui les gouvernent. La Génétique Humaine a pour propos l'étude de caractères physiologiques observés normalement dans une population et l'étude de caractères pathologiques (maladies génétiques). L'étude, le diagnostic et le traitement des maladies génétiques définit l'exercice de la Génétique Médicale.

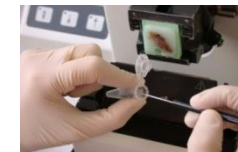
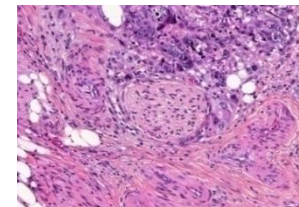
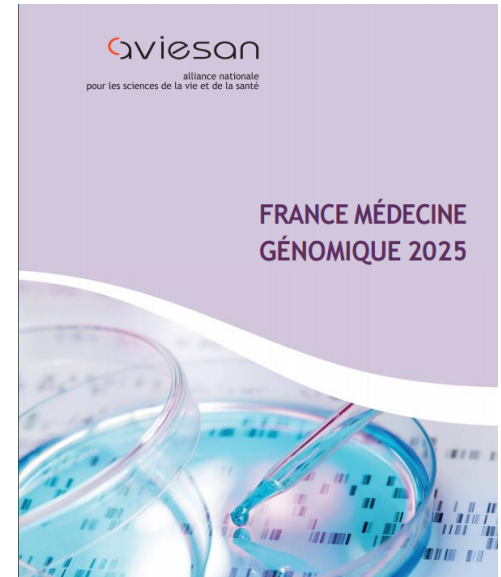
DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE GENOMIQUE

Global Leaders
in Genomic Medicine
National Academy of Sciences
Washington January 8, 2014



Optimisation de la **prévention**,
détection, du **diagnostic**
et **traitement**
en fonction des **variations**
génétiques individuelles

- **Maladies génétiques**
- **Cancer**
- **Pharmacogénétique**
- **Maladies complexes**



La génétique humaine a pour propos l'étude de caractères physiologiques ou pathologiques (maladies génétiques). Les **maladies génétiques** (atteinte du patrimoine génétique) doivent être **distinguées des maladies congénitales** (maladies observables dès la naissance). Une maladie congénitale peut résulter par exemple d'une infection bactérienne, virale ou parasitaire. Les maladies génétiques se répartissent schématiquement en trois catégories :

- **Les maladies monogéniques** résultent de l'altération d'un seul gène. Cette altération moléculaire ou **variation pathogénique** peut être **qualitative** (variation ponctuelle : remplacement d'un nucléotide par un autre) ou **quantitative** (perte de nucléotides ou délétion, insertion de nucléotides, augmentation du nombre de certaines séquences répétées ou expansion) et toucher le gène à n'importe quel endroit. Dans certaines maladies, **l'altération moléculaire est toujours la même** quelque soit le malade (une maladie génétique = une variation). Dans d'autres, les altérations moléculaires varieront d'un malade à l'autre (une maladie génétique = plusieurs variations possibles). Une maladie génétique peut apparaître dans une famille qui en était indemne. Elle résulte alors d'une nouvelle variation génétique ou variation *de novo*. Approximativement **8000 maladies monogéniques** sont répertoriées. Elles se transmettent selon un mode Mendélien.

Exemples de maladies monogéniques

Incidence

Cancer du sein héréditaire

1/400

Cancer du colon héréditaire

1/500

Hémochromatose

1/500

Mucoviscidose

1/2500

Myopathie de Duchenne

1/3000

Retard mental / X-Fragile

1/3000

Amyotrophie spinale infantile

1/6000

Myotonie de Steinert

1/4000

Maladie de Huntington

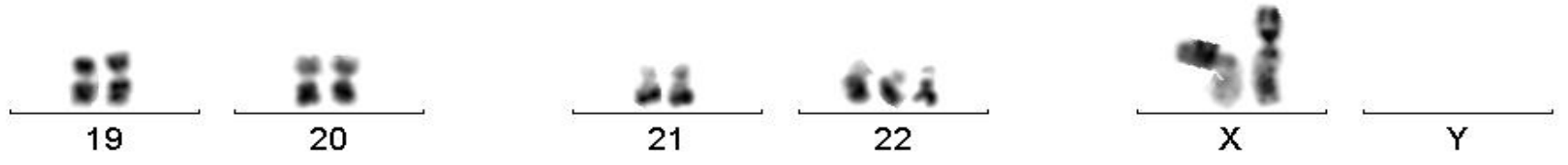
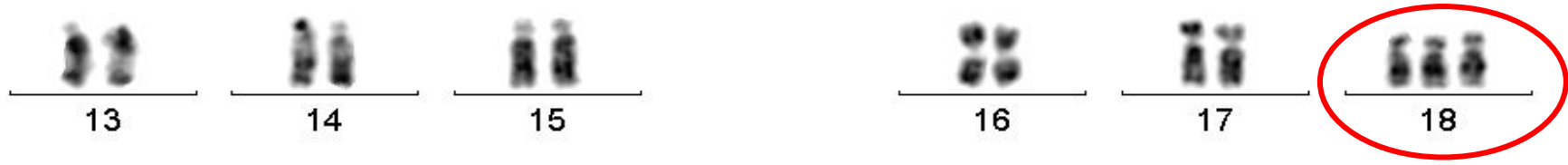
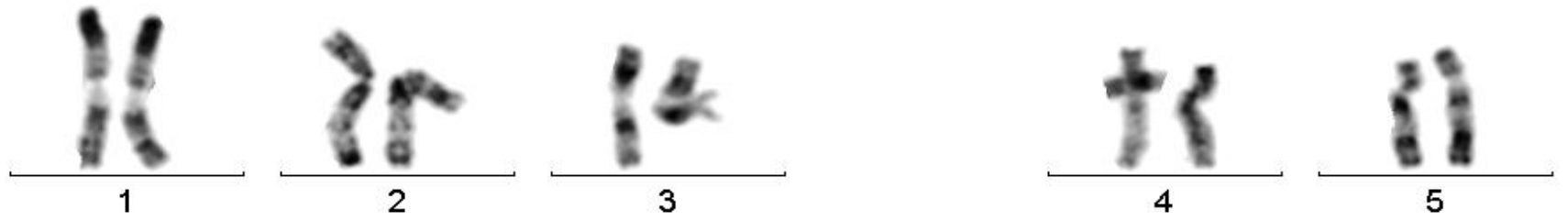
1/8000

Mort subite du sujet jeune

1/8000

- **Les maladies chromosomiques** résultent d'une **anomalie de structure** ou du **nombre des chromosomes**. Les maladies chromosomiques touchent environ 7 nouveau-nés sur 1000 et sont responsables de la moitié des avortements spontanés du premier trimestre.

Exemples de maladies chromosomiques	Incidence
Trisomie 21	1/650
Klinefelter XXY	1/700 (garçons)



LES CLASSES DE MALADIES GENETIQUES

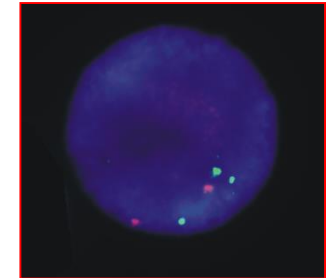
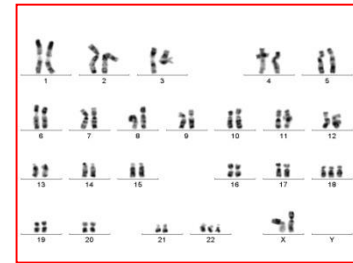
Maladies chromosomiques

Trisomie 21

Klinefelter XXY

Turner XO

Translocations déséquilibrées....



Maladies génomiques

Retard mental +++

Syndromes polymalformatifs ++

Mort foetale *in utero*

Fausse couches récidivantes

Maladies géniques

Cancers héréditaires

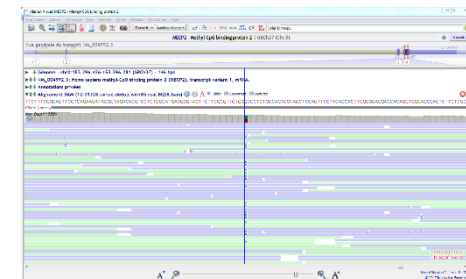
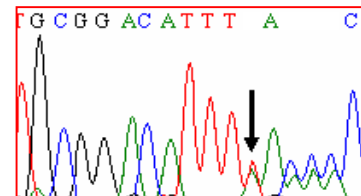
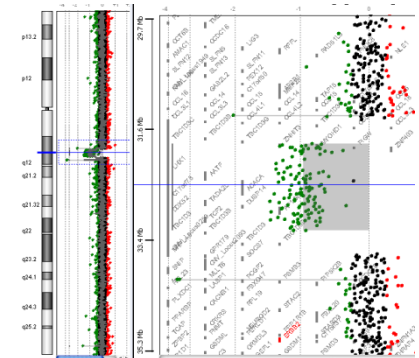
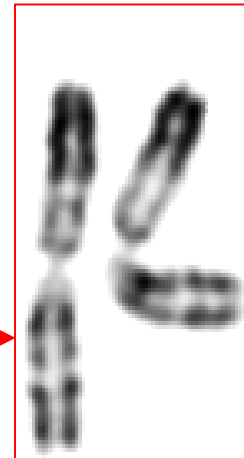
Hémochromatose

Mucoviscidose

Myopathie de Duchenne

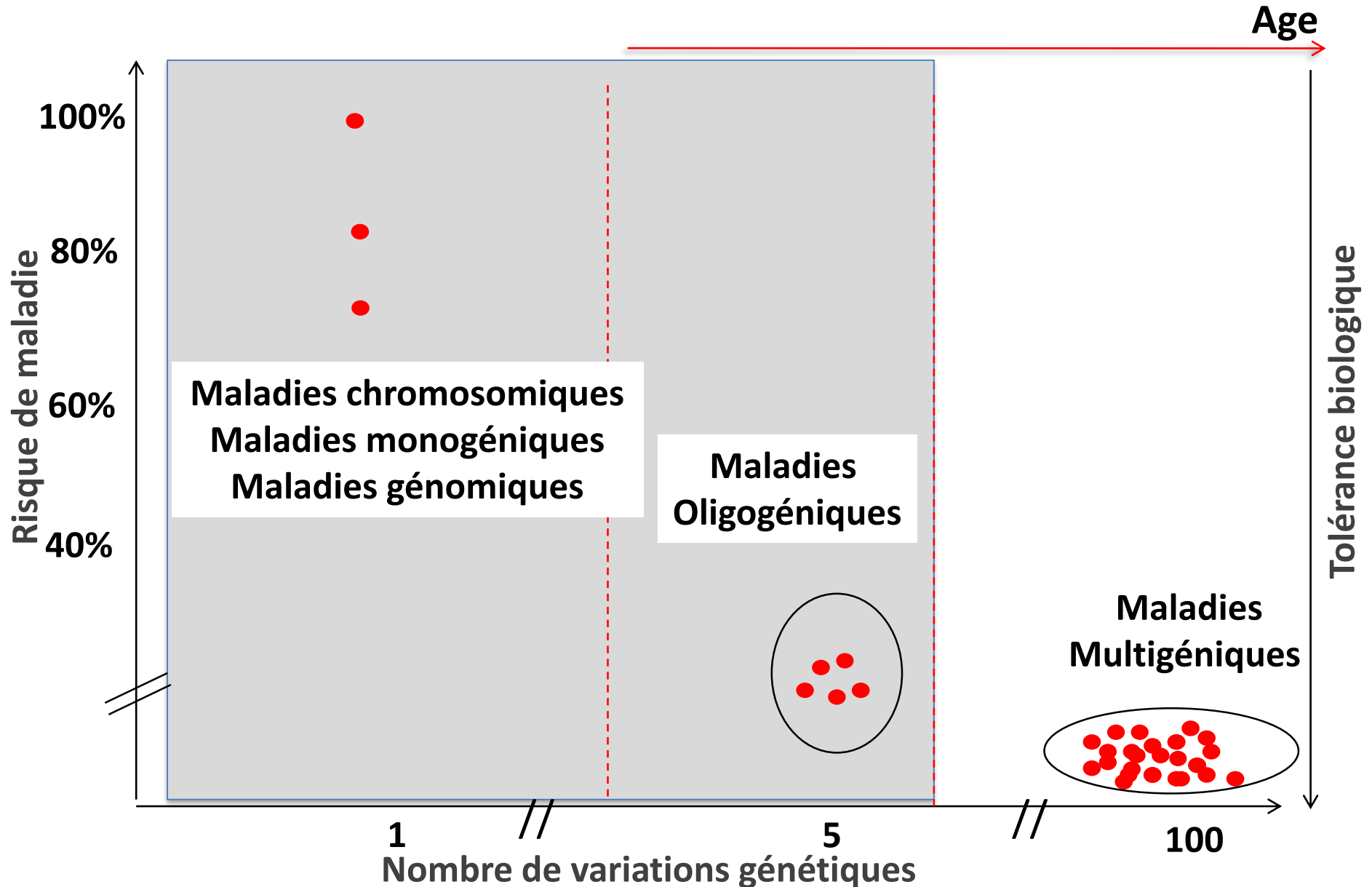
Amyotrophie spinale infantile

Chorée de Huntington...



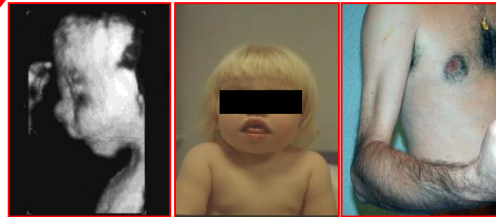
- Les **maladies multifactorielles** impliquent plusieurs gènes. Les maladies multifactorielles (diabète, asthme, cancers...) font intervenir non seulement des facteurs génétiques mais aussi des facteurs environnementaux. Les maladies multifactorielles peuvent être familiales mais **leur transmission n'est pas Mendélienne**.

DETERMINISME GENETIQUE DES MALADIES HUMAINES

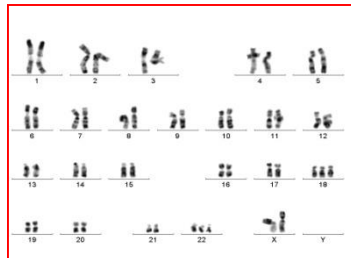


ORGANISATION DE LA GENETIQUE MEDICALE

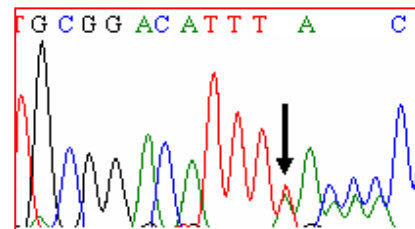
Génétique clinique



Cytogénétique



Génétique moléculaire



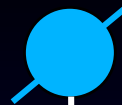
PRINCIPE DE L'ETUDE DE LA TRANSMISSION DES GENES EN GENETIQUE HUMAINE

L'étude du mode de transmission des gènes en génétique humaine s'effectue en analysant le phénotype d'individus apparentés (analyse de généalogie). La génétique humaine repose donc sur **l'analyse phénotypique familiale**. L'analyse sera d'autant plus précise que la généalogie sera complète. Le but de l'étude est de déterminer le mode de transmission du caractère et le génotype d'un individu à partir des phénotypes des membres de la famille.

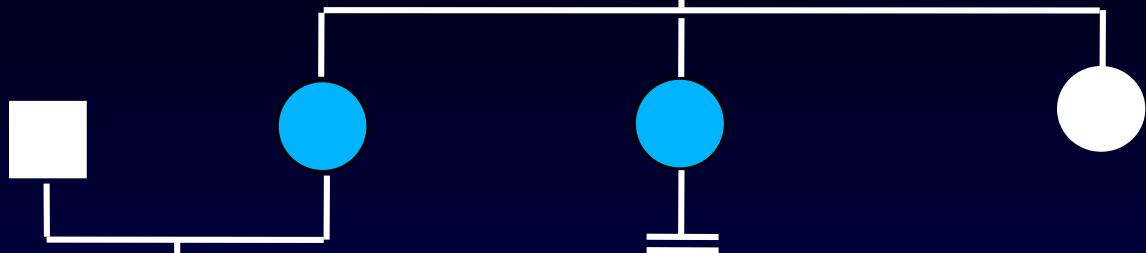
REALISATION PRATIQUE D'UNE ETUDE EN GENETIQUE HUMAINE

- **Proposant** ou propositus : individu qui amène le généticien à analyser la famille. Désigné par une flèche.
- **Apparentés** : classés en apparentés du premier degré (parents, soeurs, frères, enfants), du second degré (grand-parents et petit-enfants, oncles et tantes, neveux et nièces, demi-frères et demi-soeurs), du troisième degré (cousins)...
- **Numérotation** : Chiffres romains (I, II, III, IV...) de haut en bas pour les générations. Chiffres arabes (1, 2, 3, 4) pour les individus au sein d'une même génération dans l'ordre de naissance.

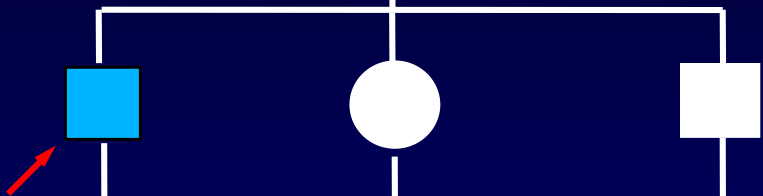
I



II



III



IV



LA TRANSMISSION MENDELIENNE



A. LA TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

A-1. Exemples de maladies

- *Hypercholestérolémie familiale (1/500)*

Xanthomes sous-cutanés et des tendons, infarctus du sujet jeune.

- *Maladie de Huntington (1/10000)*

Dégénérescence progressive du système nerveux central (mouvements involontaires, démence) d'évolution mortelle se manifestant généralement entre 40 et 65 ans.

A-2. Caractéristiques

- Le phénotype est généralement exprimé à **chaque génération***.

- **Chaque individu exprimant ce phénotype a au moins un parent exprimant ce phénotype** (sauf si variation *de novo*).

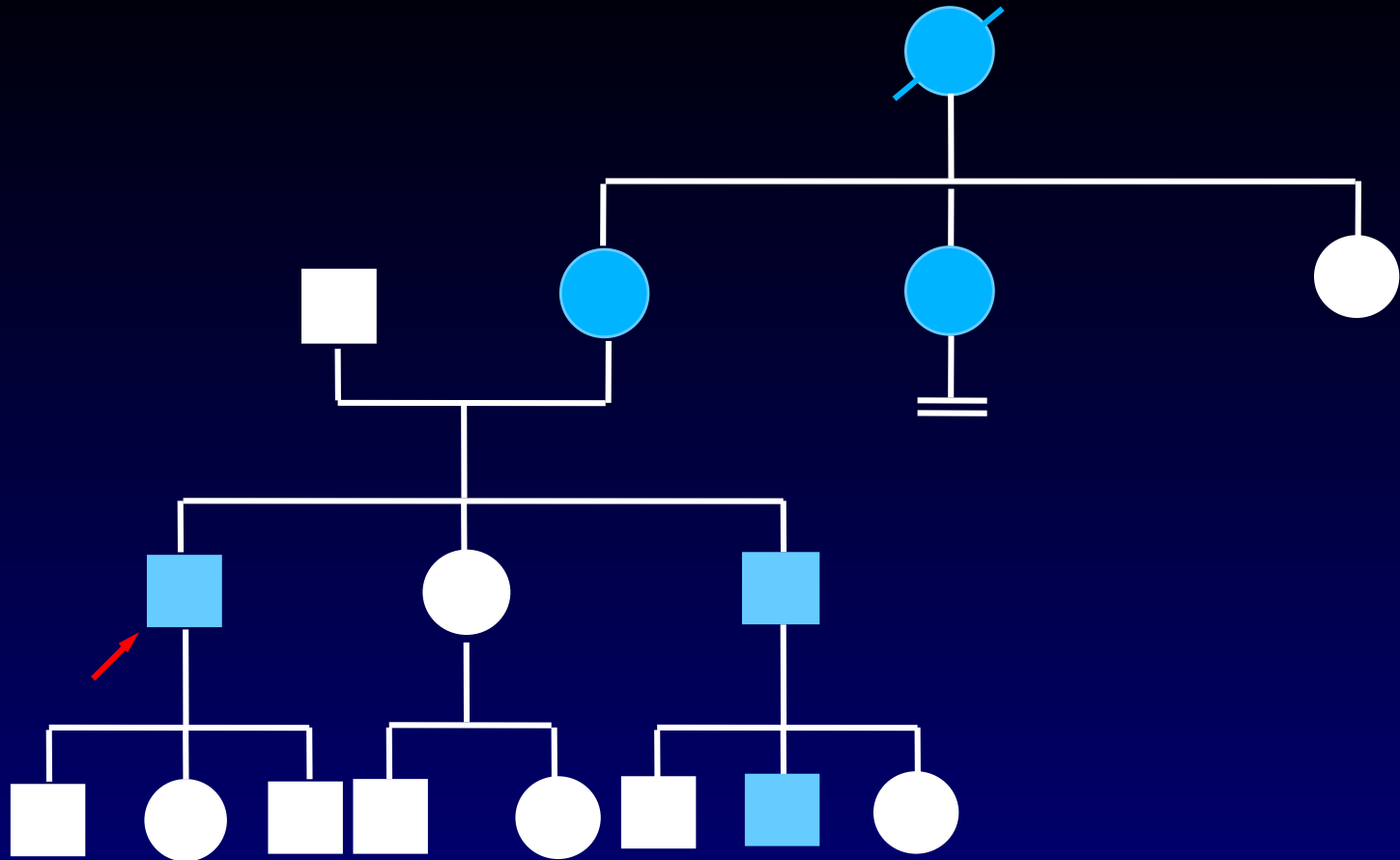
- Environ 50% des enfants des parents exprimant le phénotype expriment ce phénotype.

- Les enfants de parents n'exprimant pas le phénotype n'expriment pas a priori ce phénotype*.

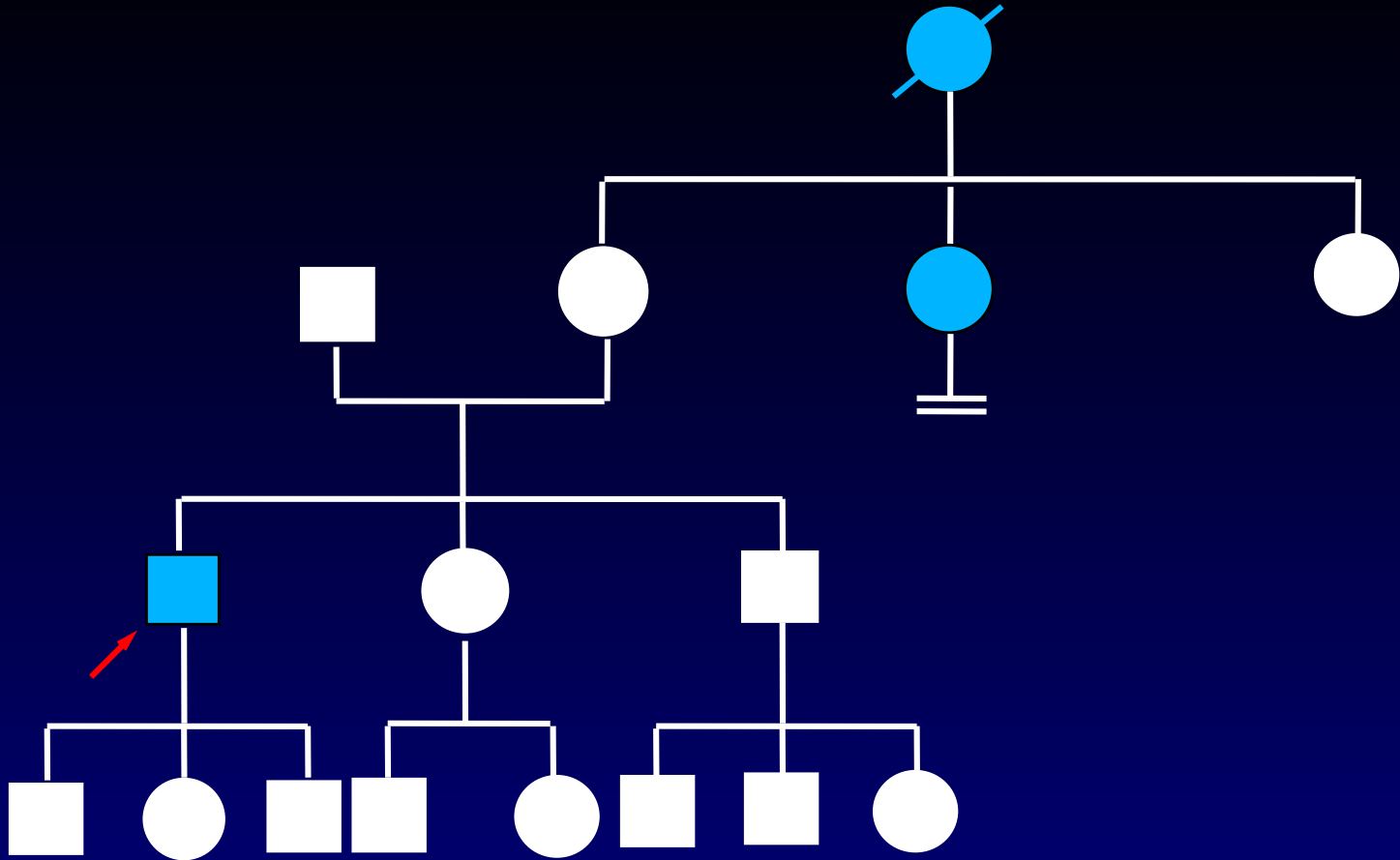
- Le phénotype est exprimé en **proportion égale dans les deux sexes**.

- **Transmission de père à fils ou mère à fille** aussi fréquente que la transmission de père à fille ou mère à fils (différence avec transmission dominante lié à l'X).

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE



TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC PENETRANCE INCOMPLETE



TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

PENETRANCE : probabilité qu'un sujet hétérozygote pour un allèle dominant exprime le phénotype correspondant. La pénétrance doit être estimée en fonction de l'âge.

 Si la pénétrance n'est pas de 100%, **un parent n'exprimant pas le phénotype peut le transmettre néanmoins à sa descendance**

EXPRESSIVITE VARIABLE : phénotypes différents chez des individus de même génotype.

ANTICIPATION : aggravation d'un phénotype au cours des générations.

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

A-3. Transmission

Soit dans le cadre d'une maladie autosomique dominante A , l'allèle **mutant** dominant et a l'allèle **sauvage** récessif. Le tableau des gamètes permet de déterminer le génotype et donc le phénotype de la descendance à partir du génotype des parents.

	a	a
A	A/a	A/a
a	a/a	a/a

$$A/a \times a/a \Rightarrow 50\% A/a, 50\% a/a$$

	A	a
A	A/A	A/a
a	A/a	a/a

$$A/a \times A/a \Rightarrow 25\% A/A, 50\% A/a, 25\% a/a$$

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

A-4. Incidence

Soit q la fréquence de l'allèle mutant dominant A et p la fréquence de l'allèle sauvage récessif a . On admet que $p+q = 1$.

Sujets homozygotes (a/a) : p^2

Malades hétérozygotes (A/a) : $2 pq$

Malades homozygotes (A/A) : q^2



Les malades hétérozygotes sont beaucoup plus nombreux que les malades homozygotes

Exemple de l'hypercholestérolémie familiale :

Fréquence malades **hétérozygotes** : **1/500** (= $2 pq$)

$\Rightarrow 2(1-q) q = 2 q - 2 q^2$ soit environ $2q = 1/500 \Rightarrow q = 1/1000$

\Rightarrow Fréquence malades homozygotes (q^2) : **1/1000000**

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Bases moléculaires

- Perte de fonction : protéine mutante inactive
→ haploinsuffisance
- Gain de fonction : protéine mutante toxique

B. LA TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE



B-1. Exemples de maladies

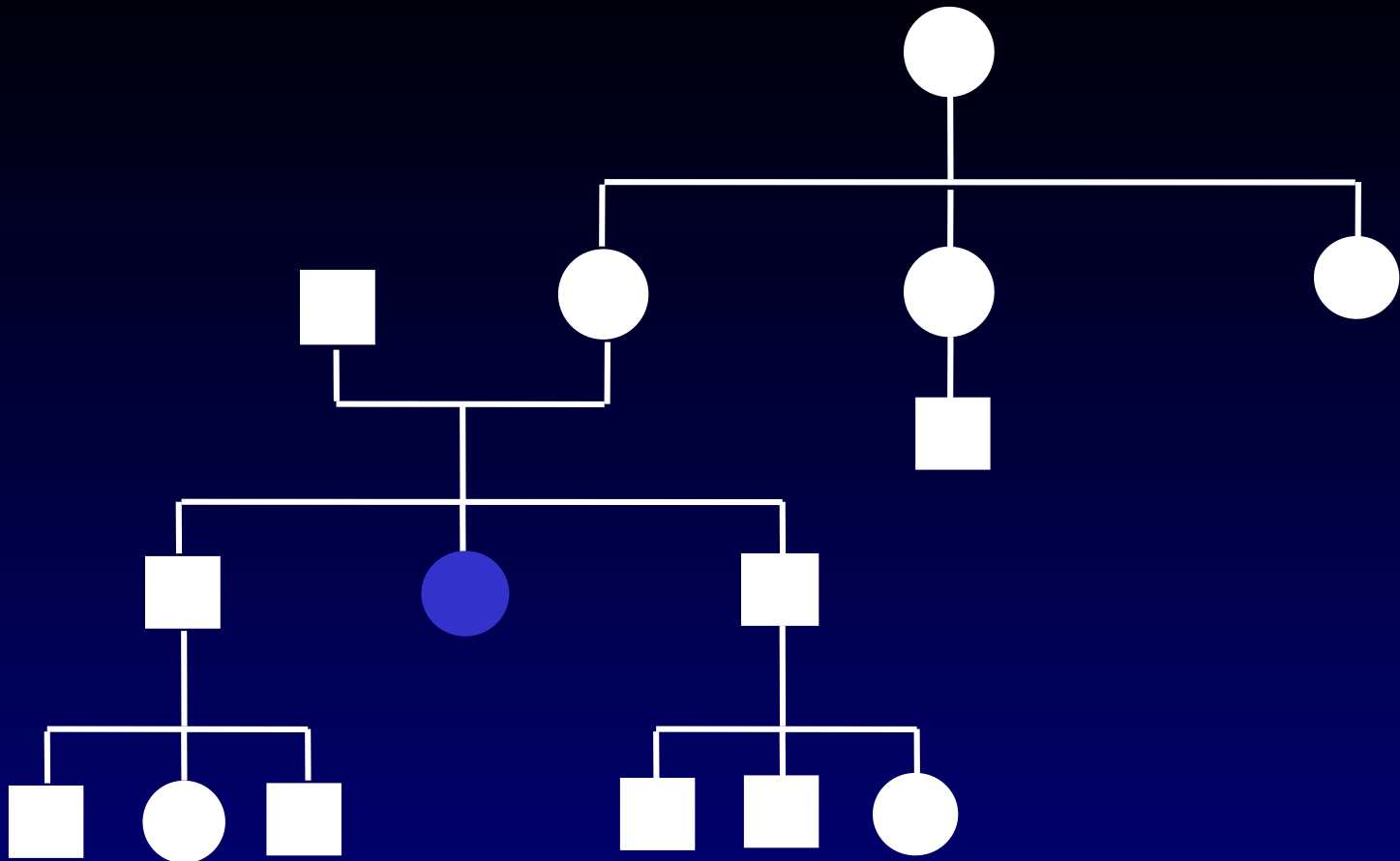
Mucoviscidose : 1/2500

Altération du transport ionique en particulier dans les cellules du tractus bronchique et du pancréas se manifestant par des infections bronchopulmonaires et une insuffisance pancréatique, d'évolution mortelle avant 40 ans.

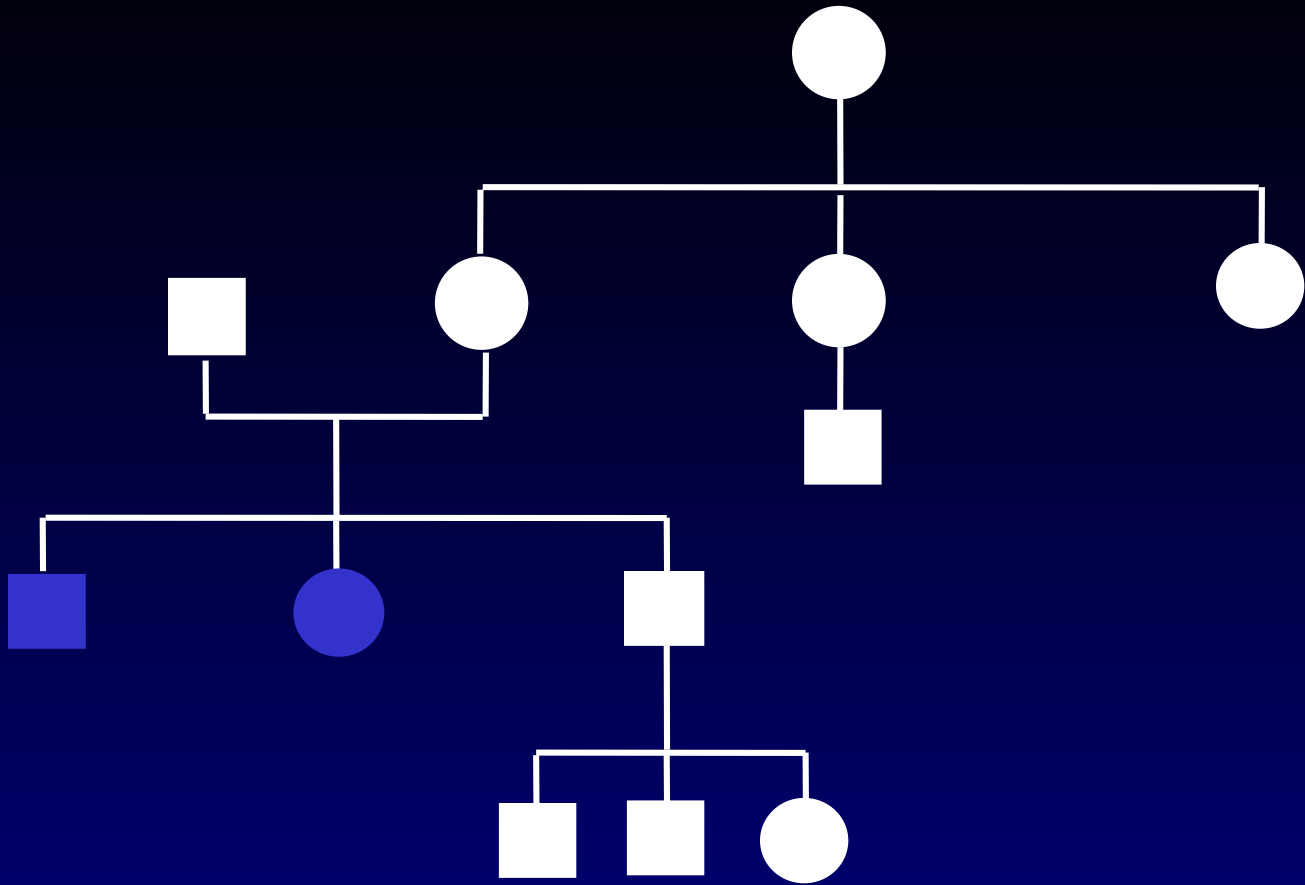
B-2. Caractéristiques

- La plupart des individus exprimant le phénotype ont des parents ne l'exprimant pas.
- Toute la descendance de deux parents exprimant le phénotype l'exprime également.
- Un sujet sur 4 dans la descendance des hétérozygotes exprime le phénotype.
- Le phénotype est exprimé dans les mêmes proportions dans les 2 sexes et transmis dans en proportions égales dans la descendance male et femelle.

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE



TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE



TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

B-3. Transmission

Soit dans le cadre d'une maladie autosomique récessive
 r , l'allèle mutant récessif et
 R , l'allèle sauvage dominant

	R	r
R	R/R	R/r
r	R/r	r/r

$R/r \times R/r \Rightarrow 25\% R/R, 50\% R/r, 25\% r/r$

	R	r
r	R/r	r/r
r	R/r	r/r

$R/r \times r/r \Rightarrow 50\% R/r, 50\% r/r$

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

B-4. Incidence

Soit q la fréquence de l'allèle mutant r et p la fréquence de l'allèle sauvage dominant R . On admet que $p+q = 1$.

Sujets homozygotes (R/R) :	p^2
Sujets hétérozygotes ou porteurs (R/r) :	$2 pq$
Malades (r/r) :	q^2

Ce sont les porteurs qui jouent un rôle essentiel dans la transmission

Exemple de la mucoviscidose :

Incidence de la **maladie** : $1/2500$ ($= q^2$) $\Rightarrow q = 0,02 \Rightarrow p = 0,98$
 \Rightarrow Fréquence **porteurs** = $2pq = 2 \times 0,98 \times 0,02 = 0,04 = 1/25...$

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

B-5. Consanguinité et maladies autosomiques récessives

- La **consanguinité** résulte de l'union de deux individus génétiquement apparentés. Les unions consanguines fréquemment rencontrées sont celles entre cousins du premier ou du second degré.
- La parenté génétique augmente la probabilité qu'un allèle provenant d'un ancêtre commun soit présent chez les deux parents et se retrouve sous la forme homozygote chez leurs descendants.
- La consanguinité permet à des allèles mutants rares d'être présents chez un individu à l'état homozygote. **La consanguinité intervient surtout pour des maladies récessives rares.** En effet, pour les maladies récessives fréquentes, la fréquence élevée de l'allèle mutant dans la population générale permet à l'allèle d'être présent à l'état homozygote chez un individu dont les parents n'appartiennent pas à la même famille.

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

B-5. Consanguinité et maladies autosomiques récessives

- Le coefficient de consanguinité $f(z)$ d'un sujet est la probabilité que sur un locus donné les deux allèles homologues soient identiques par ascendance commune.

$$f(z) = (1/2)^{m+p+1} \text{ si un ancêtre en commun}$$

$$f(z) = \sum (1/2)^{m+p+1} \text{ si } n \text{ ancêtres en commun}$$

- m : nombre de maillons séparant la mère de l'individu de l'ancêtre commun.

- p : nombre de maillons séparant le père de l'individu de l'ancêtre commun.

* Par exemple, le coefficient de consanguinité est de $1/16$ pour un enfant issu d'un mariage entre cousins germains (6%).

C. LA TRANSMISSION RECESSIVE LIEE À L'X

- Un homme n'ayant qu'un seul chromosome X exprimera donc un caractère lié à l'X même s'il est récessif. Pour les gènes situés sur le chromosome X, **les hommes seront dits hémizyotes**.
- Une femme hétérozygote pour un caractère récessif lié à l'X est appelée **conductrice** (ou vectrice ou porteuse).

LA TRANSMISSION RECESSIVE LIEE À L'X

C-1. L' inactivation du chromosome X (Mary Lyon 1961,1962)

- Dans les cellules somatiques d'une femme, **seul un des 2 chromosomes est actif**. L'autre chromosome est condensé et apparaît lors de l'interphase sous la forme d'un corpuscule de Barr. Ce corpuscule de Barr correspond au chromosome X inactif.
- Cette inactivation (lyonisation) commence précocement au cours de la vie embryonnaire, 3 jours après la fécondation.
- Dans toute cellule somatique d'une femme, cette inactivation est **aléatoire**, intéressant soit le chromosome X paternel ou le chromosome X maternel. Ainsi les femmes sont des mosaïques (fonctionnelles) du point de vue du chromosome X. Dès lors qu'un chromosome X devient inactivé toutes les cellules filles provenant de la même cellule mère ont le même chromosome X inactivé.
- Le chromosome X inactif sera réactivé dans les ovocytes.

C-1. L' inactivation du chromosome X

- La **méthylation** de l'ADN intervient dans le processus d'inactivation du chromosome X. Les gènes localisés sur le chromosome X inactif ne sont pas transcrits.
- La quantité de protéine est donc identique dans une cellule somatique XX et une cellule somatique XY : **compensation génique**.
- En fait certains segments du chromosome X restent actifs, en partie la région distale du bras court : la **région pseudo-autosomique** (région au niveau de laquelle les chromosomes X et Y s'apparient au cours de la méiose).
- La lyonisation explique donc la variabilité clinique des maladies liée à l'X chez les femmes hétérozygotes, la situation extrême correspondant à la lyonisation défavorable : allèle mutant localisé sur le chromosome X actif et l'allèle normal localisé sur le chromosome X inactif dans la plupart des cellules.
- La lyonisation explique également pourquoi des femmes hétérozygotes pour un allèle récessif situé sur le chromosome X peuvent dans certains cas exprimer le phénotype correspondant.

C-2. Exemples de maladies

- *Myopathie de Duchenne : 1/3500*

Dégénérescence progressive des muscles d'évolution fatale avant 30 ans.

- *Hémophilie A : 1/10000*

Déficit en facteur anti-hémophilique VIII se traduisant par des hémorragies spontanées et récidivantes.

C-3. Caractéristiques

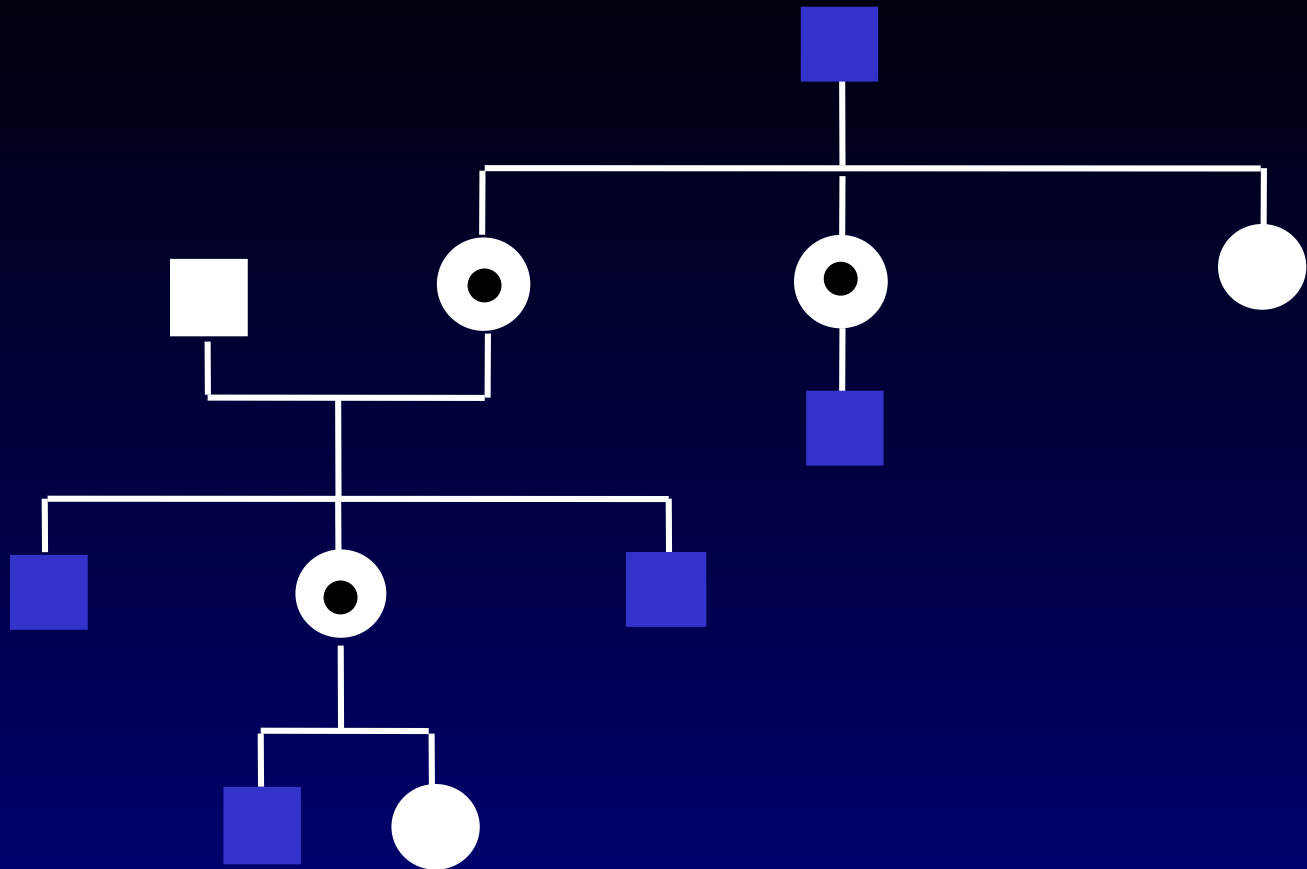
- L'expression de ce phénotype est beaucoup plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

- Tout homme exprimant ce phénotype aura des fils ne l'exprimant pas et des filles conductrices (dans l'hypothèse où sa femme est homozygote pour l'allèle dominant).

- Toute femme conductrice aura autant de fils exprimant le phénotype que de fils ne l'exprimant pas.

Un caractère récessif lié à l'X est donc surtout exprimé par les hommes (rareté des femmes homozygotes) et l'allèle le gouvernant est surtout transmis par les femmes.

TRANSMISSION RECESSIVE LIEE A L'X



C-4. Transmission

Soit dans le cadre d'une maladie récessive liée à l'**X**,
Xr, l'allèle mutant récessif
et **XR**, l'allèle sauvage dominant

	XR	Xr	
XR	XR/XR	XR/Xr	Filles : 50 % XR/XR et 50% XR/Xr
Y	XR/Y	Xr/Y	Garçons : 50 % XR/Y et 50% Xr/Y

	XR	XR	
Xr	XR/Xr	XR/Xr	Filles : 100 % XR/Xr
Y	XR/Y	XR/Y	Garçons : 100 % XR/Y

D. TRANSMISSION DOMINANTE LIEE A L'X

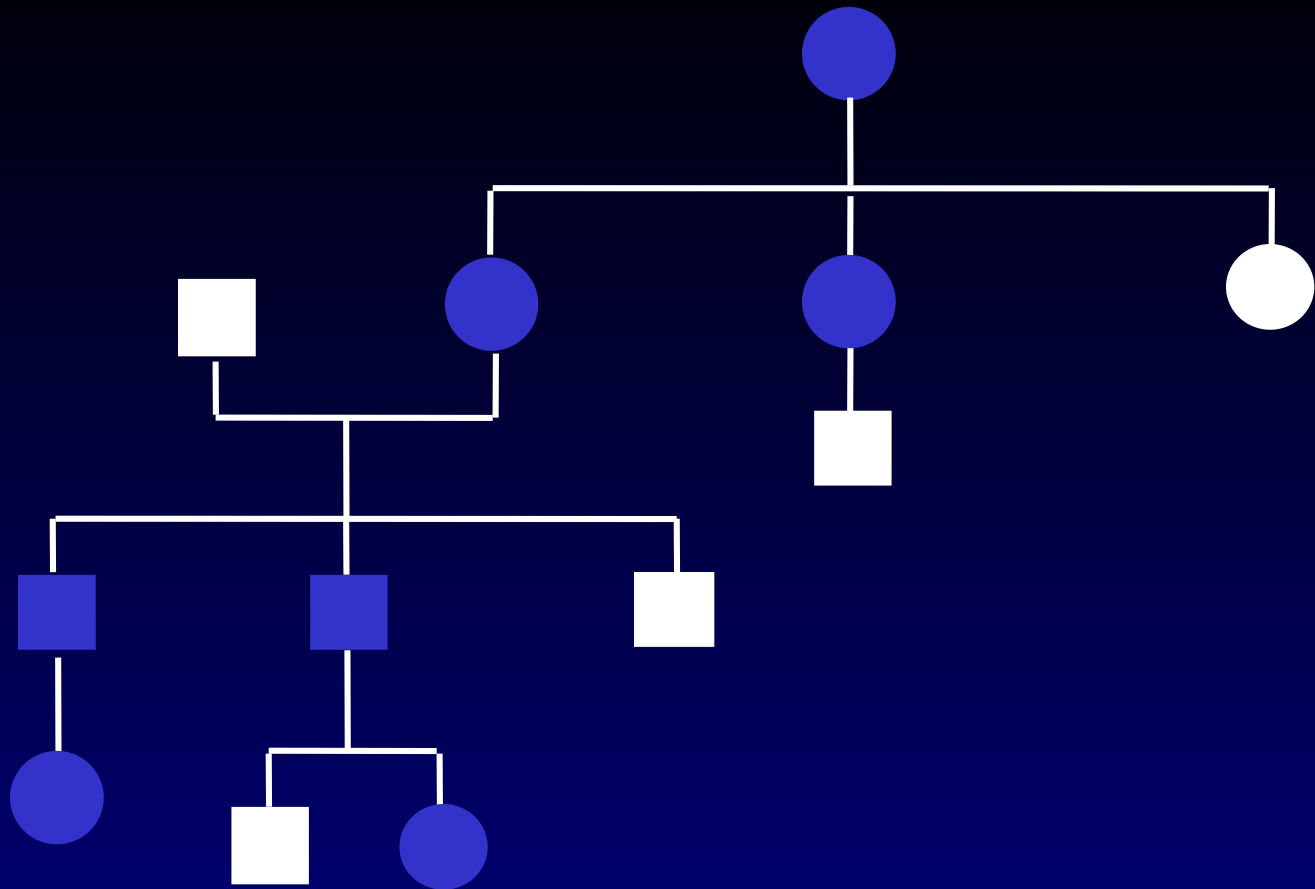
D-1. Exemples de maladies

Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC) : hyperammoniémie néonatale.

D-2. Caractéristiques

- L'expression de ce phénotype est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.
- **Tout homme exprimant ce phénotype aura des filles l'exprimant et des fils ne l'exprimant pas** (différence avec transmission autosomique dominante).

TRANSMISSION DOMINANTE LIEE A L'X



LA TRANSMISSION MITOCHONDRIALE

A. Bases moléculaires de la transmission mitochondriale

- Le **génom mitochondrial** (**16.5** Kb, 37 gènes) **circulaire** code pour des **ARNr**, des **ARNt** et **13 polypeptides** correspondant à des sous-unités d'enzymes impliqués dans la **phosphorylation oxydative**.
- Il existe plus de **1000 copies de génome mitochondrial par cellule** (10 copies x 100 mt).
- Le **génom mitochondrial** se réplique dans la mitochondrie et les mitochondries se divisent par simple fission puis se répartissent au hasard dans les cellules filles
- L'ovocyte est bien équipé en mitochondries contrairement au spermatozoïde. **Les mitochondries d'un individu proviennent exclusivement de sa mère.**

LA TRANSMISSION MITOCHONDRIALE

B. Caractéristiques de la transmission mitochondriale

- La transmission du caractère est exclusivement maternelle.
- L'expression phénotypique d'une mutation de l'ADN mitochondrial dépend de la proportion entre ADN mitochondrial normal et ADN mitochondrial muté présents dans la cellule (hétéroplasmie). Les maladies mitochondriales sont donc caractérisées par la **variabilité** de leur expression.

TRANSMISSION MITOCHONDRIALE

