



Génétique humaine : généalogie et modes de transmission-P2

Module : Génétique

2eme année Pharmacie

Dr. Khedidja BENSEDDIK

Plan du cours.

- **Maladies liées à l'X**
 - ❖ **Maladie dominante liée à l'X**
 - ❖ **Maladie récessive liée à l'X**
- **Maladie liée à l'Y (hérédité holandrique)**
- **Maladies mitochondriales**

Maladies liées à l'X

- Ce mode de transmission implique que l'individu malade soit porteur d'un **allèle muté de gène situé sur le chromosome X**.
- Les deux sexes peuvent donc être touchés par la maladie mais les femmes hétérozygotes sont généralement moins sévèrement malades que les hommes obligatoirement **hémizygotés**.
- Les hommes sont dits **hémizygotés** car ils n'ont qu'un seul chromosome X, et possèdent donc **qu'un seul exemplaire** des gènes de ce chromosome.

Maladies liées à l'X

- La question de la dominance et de la récessivité ne se pose pas chez les **hommes** :
 - ✓ Soit le gène est normal → Ils sont sains.
 - ✓ Soit le gène est muté → Ils sont atteints.
- La question de la dominance ou de la récessivité se pose uniquement chez les **femmes** :
 - ✓ Maladie dominante → Si la maladie survient quand au moins un seul allèle est muté.
 - ✓ Maladie récessive → Si la maladie survient quand les deux allèles sont mutés.

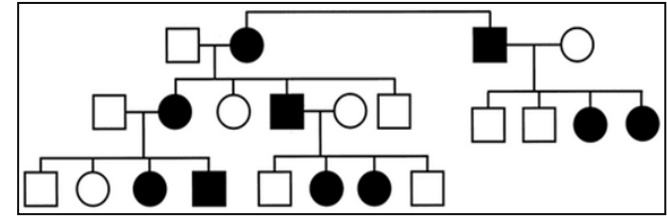
Maladie dominante liée à l'X

La maladie se manifeste à l'état hétérozygote, et la transmission est verticale.

Femme : La possibilité de transmettre la maladie est identique pour les deux sexes.

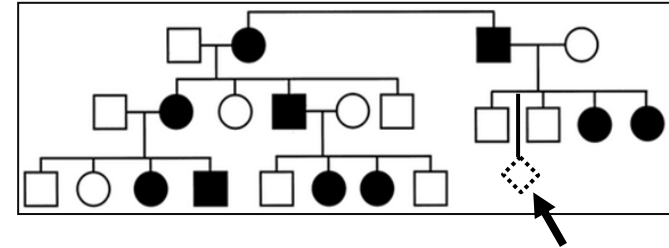
Homme : la transmission père à fille est obligatoire et la transmission père à fils est impossible.

Une **Forme létale** pour les garçons est possible.



- ✓ Un **enfant malade** a au moins **l'un de ses parents malade** = la **descendance des sujets sains est indemne** = pour la fratrie d'un individu malade, **le risque que l'enfant soit malade est de 0%**.
- ✓ Pour des parents **tous les deux malades (hétérozygotes)**; le risque que l'enfant soit malade dépend de son sexe : **100% si filles, et 75% si garçon** (Scénario très rare).

Maladie dominante liée à l'X



✓ **Quel est le risque que le proposant soit malade ?** Faisant le calcul en se basant uniquement sur les lois de probabilités : Si X^N est l'allèle pathologique et X^n l'allèle normal:

Le risque de transmission par la mère est nul (elle est saine et donc homozygote normale).

Le risque de transmission par le père est de 100% aux filles et 0% aux fils.

→ Si c'est un garçon, il sera sain (risque = 0%) et de génotype X^nY .

→ Si c'est une fille, elle sera malade (risque = 100%) et de génotype $X^N X^n$.

Exemples de maladies dominantes liées à l'X

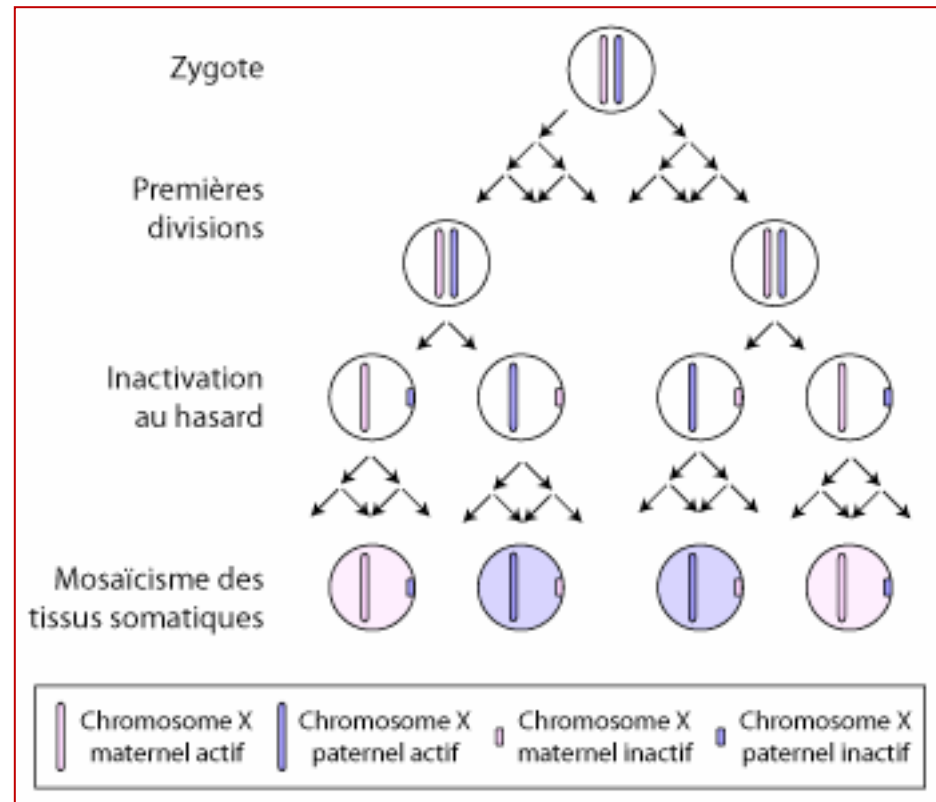
Maladies	Gènes	Protéines	Nbr de mutations
Rachitisme hypophosphatémique			
Hypoplasie dermique en aires			
Incontinentia pigmenti			
Syndrome orofaciodigital de type I			

COMPLETEZ !

Particularités de l'hérédité DLX

1- Mosaïsme lié à l'inactivation d'un X chez les femmes

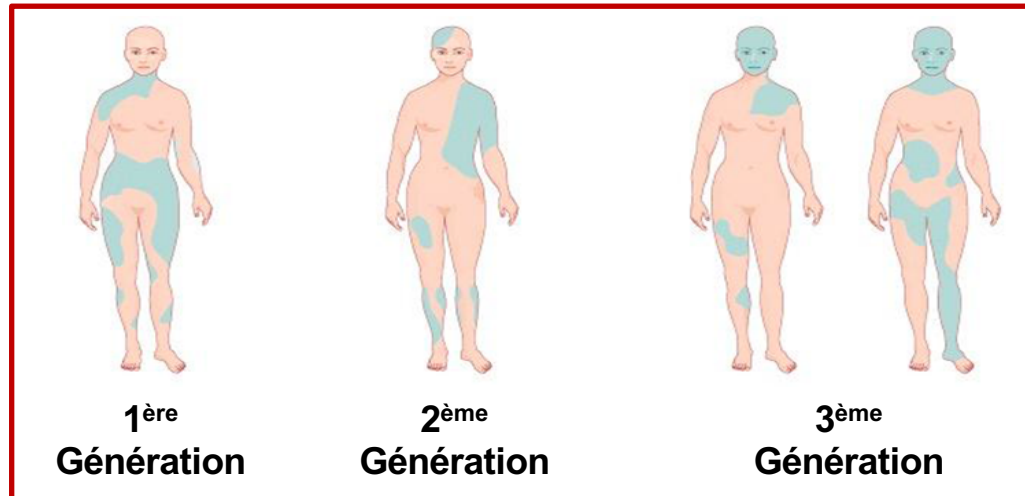
- ✓ Dans chaque cellule somatique d'une femme, **l'un des deux chromosomes X est en partie inactivé** (certains gènes échappent à l'inactivation).
- ✓ Cette inactivation a lieu **aléatoirement** dans chacune des cellules au cours du **stade blastocyte** (14e jour de développement).
- ✓ Chaque femme a donc des cellules somatiques dans lesquelles le chromosome X **d'origine paternelle est inactivé** et d'autres cellules dans lesquelles **l'X d'origine maternelle est inactivé**.



Particularités de l'hérédité DLX

1- Mosaïsme lié à l'inactivation d'un X chez les femmes

Exemple : Dysplasie anhidrotique de l'ectoderme



- ✓ **Mosaïcisme fonctionnel** somatique chez trois générations de **femmes hétérozygotes** pour l'absence de glandes sudoripares (zones dépourvues de glandes sudoripares indiquées en bleu).

- ✓ Chez une femme hétérozygote, si l'inactivation touche le X porteur du gène normal, la cellule exprimera le gène muté. Si l'inactivation touche le X porteur du gène muté, la cellule exprimera le gène normal.

Particularités de l'hérédité DLX

1- Mosaïsme lié à l'inactivation d'un X chez les femmes

- ✓ Les femmes hétérozygotes pour le gène impliqué dans une MDLX sont plus ou moins atteintes selon que le X porteur de l'allèle qui donne la maladie soit inactivé dans un grand nombre de cellules (des glandes sudoripares) ou non.
- ✓ Selon que le ou les tissus concernés par la maladie présentent un taux élevé de cellules ayant inactivé le X porteur du gène normal, ou de cellules ayant inactivé le X porteur du gène pathologique, la maladie sera plus grave ou moins grave.
- ✓ A la limite, dans certaines maladies, quand le taux de cellules ayant inactivé le X porteur du gène muté est très élevé, les femmes hétérozygotes sont peu, voire non atteintes.

Particularités de l'hérédité dominante liées à l'X :

2- Létalité des fœtus de sexe masculin

- ✓ Pour quelques maladies dominantes liées à l'X, l'absence d'un allèle normal est létal avant la naissance. Le développement du fœtus exige la protéine fonctionnelle que l'unique allèle muté ne peut fournir.
- ✓ Pour cette raison, il n'y a aucune naissance de garçon atteint, et la maladie affecte seulement les femmes (hétérozygotes), qui ont un risque de 50% de la transmettre à chacune de leurs filles et un risque de 0% de la transmettre à leurs fils.
- ✓ Il y a théoriquement moitié moins de naissances de garçons et plus de fausses couches dans ces familles, mais la taille des fratries humaines limitée permet rarement de le mettre en évidence.

Particularités de l'hérédité dominante liées à l'X : 2- Létalité des fœtus de sexe masculin

Exemple : Incontinentia Pigmenti (gène *IKBKG* (NEMO) prt IKK- γ)

Lésions cutanées : épiderme hyperkératosique avec des kératinocytes dyskératosiques et des dépôts dermiques de mélanine en tourbillant.

Extra-cutanés : éruption dentaire retardée et dents absentes et/ou coniques, alopecie, anomalies ophtalmologiques, microcéphalie et AVC néonatal menant à des convulsions et des troubles neurocognitifs et moteurs.

La protéine IKK- γ fait partie du complexe IKK qui active NF- κ B impliqué dans la survie contre le signal apoptotique induit par la TNF-alpha.



Exemple de maladies DLX

Rachitismes hypophosphatémiques vitamino-résistants

Symptômes cliniques majeurs

- ✓ C'est un rachitisme caractérisé une croissance lente, des douleurs osseuses et des déformations osseuses. Et par une hypophosphatémie et une calcémie normale.
- ✓ Il est résistant à la vitamine D.
- ✓ Il est du à un défaut de minéralisation des os à cause de la perte des phosphates par les urines (dit **hypophosphatémie liée à l'X**).

1. Hommes hémizygotés : Rachitisme vitaminorésistant idiopathique.

2. Femmes hétérozygotés : varis de l'hypophosphatémie modérée à toutes les manifestations d'un rachitisme vitaminorésistant .

Rachitismes hypophosphatémiques vitamino-résistants

Explication génétique :

Ces maladies comprennent les formes :

- ✓ FGF23-dépendantes : dominant lié à l'X (PHEX), autosomique dominant (FGF23), autosomique récessif (DMP1 , ENPP1). Des gènes dont les mutations induisent une élévation des taux circulants de FGF23 impliqué dans la réabsorption rénale du phosphate
- ✓ FGF23-indépendants : telles que le rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie causé par des mutations d'un gène codant pour un transporteur de phosphate sodium-dépendant (SLC34A3. AR).

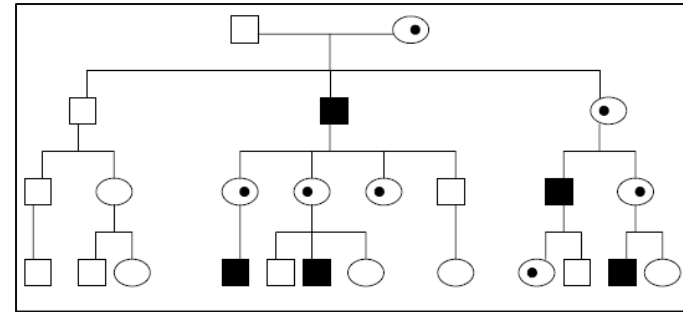
Rachitismes hypophosphatémiques vitamino-résistants

À l'échelle moléculaire : exemple du PHEX

- ✓ La perturbation de ces régulateurs perturbe **l'activité du FGF23** impliqué dans la **réabsorption par le rein du phosphate vers la circulation** sanguine
- ✓ **La dérégulation du FGF23 conduit à une hypophosphatémie** et aux symptômes associés dans le rachitisme vitamino-résistant
- ✓ De plus, en l'absence de l'activité enzymatique normale PHEX, **l'ostéopontine5**; une protéine inhibant la minéralisation dans la matrice extracellulaire de l'os; **peut s'accumuler dans les os, ce qui contribue à l'ostéomalacie (os mou)**

Maladie récessive liée à l'X

- Maladie qui se manifeste à l'état homozygote, avec saut de génération.
- **Femme** : La possibilité de transmettre la mutation est identique pour les deux sexes.
- **Homme** : la transmission de la mutation de père à fille est obligatoire et la transmission de père à fils est impossible.



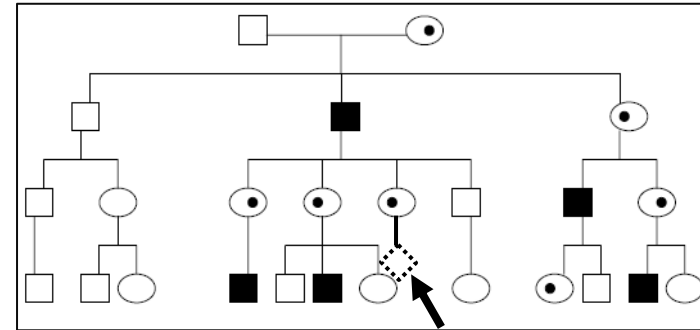
- ✓ La mère transmet le caractère aux garçons, les filles sont **conductrices**.
- ✓ Dans la descendance d'un **homme atteint**, **toutes les filles reçoivent l'allèle pathologique** et sont conductrices.
- ✓ Les **homozygotes** pour l'allèle pathologique étant très **rare**s dans la population, les individus atteints sont essentiellement, voire **exclusivement des hommes**.

Maladie récessive liée à l'X

Quel est le risque que le proposant soit malade ? Faisant le calcul en se basant uniquement sur les lois des probabilités :

Si X^m est l'allèle pathologique, et X^M l'allèle normal :

Le risque de transmission de l'allèle pathologique par la une femme conductrice est identique au risque de transmission d'un allèle autosomique :



→ Le père étant hémizygot, s'il est de phénotype sain, ceci implique que son génotype soit X^MY .

→ Quelque soit le sexe de l'enfant, le risque de lui transmettre l'allèle pathologique par la mère = (la probabilité que la maman ait un allèle X^m x la probabilité de le transmettre) = $1 \times \frac{1}{2} = \frac{1}{2}$.

→ Si c'est un garçon, il a un risque de $\frac{1}{2}$ d'être malade et de génotype X^mY .

→ Si c'est une fille, pour être malade elle doit avoir le génotype X^mX^m = (la probabilité que la maman ait un allèle X^m x la probabilité de le transmettre) x (la probabilité que le papa ait un allèle X^m x la probabilité de le transmettre) = $1 \times \frac{1}{2} \times 0 \times \frac{1}{2} = 0$.

Exemples de maladies récessives liées à l'X

Maladies	Gènes	Protéines	Nbr de mutations
Daltonisme			
Dystrophie musculaire de Duchenne			
Hémophilies A et B			
Ichthyose liée à l'X			

COMPLETEZ !

Particularités de l'hérédité RLX

1- Mosaïsme lié à l'inactivation d'un X chez les femmes

- ✓ Chez une femme hétérozygote pour une maladie RLX, **l'inactivation** peut toucher **soit le chromosome porteur de l'allèle muté soit celui porteur de l'allèle sain**.
- ✓ La **répartition aléatoire des X actifs** dans tous les tissus explique **la variabilité d'expression de l'allèle muté** qui peut entraîner des **anomalies** biologiques voire cliniques, **chez les conductrices**.

Particularités de l'hérédité RLX

2- Détection des femmes conductrices

Dans une famille touchée par une maladie RLX, le dépistage des conductrices est essentiel **en raison du risque de transmission.**

Cette détection peut se faire:

- ✓ en recherchant des **signes cliniques ou biologiques mineurs** de l'affection en cause (Ex. dosage des enzymes musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne, ou dosage de l'activité du facteur VIII dans l'hémophilie A).

Ce type de détection **n'est possible que pour certaines maladies** et toutes les conductrices n'expriment pas forcément des anomalies biologiques.

- ✓ par la **biologie moléculaire** quand le gène est connu et la mutation caractérisée.

Exemple de maladies RLX

Daltonisme

Symptômes cliniques majeurs

C'est lorsqu'un ou plusieurs des trois types de cônes de la rétine oculaire, responsables de la perception des couleurs, sont déficients.

1. Deutéranopie

Le patient est incapable de discriminer le vert (deutéranopie)

Le défaut peut être partiel (deutéranomalie)

2. Protanopie

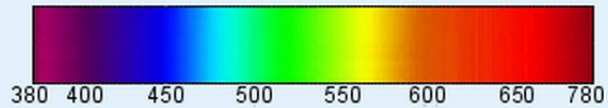
Incapacité totale de discriminer le rouge (protanopie)

Ou partielle (protanomalie)

Exemple de maladies RLX

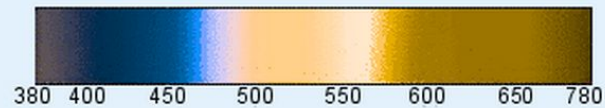
Daltonisme

Voici le spectre des couleurs pour un oeil non daltonien:



Deutéranopie

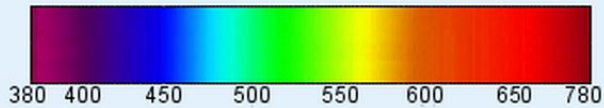
Voici le spectre des couleurs pour un oeil Deutéranope (13% des cas de daltonisme) :



Exemple de maladies RLX

Daltonisme

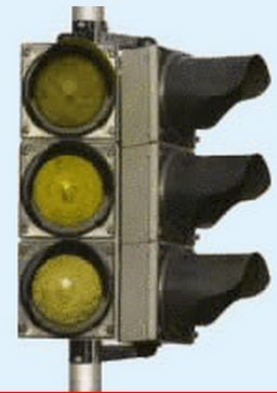
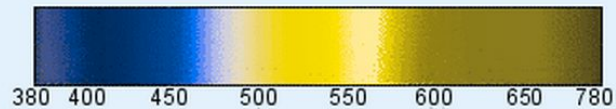
Voici le spectre des couleurs pour un oeil non daltonien:



Protanopie

Voici le spectre des couleurs pour un oeil Protanope

(12% des cas de daltonisme) :



Exemple de maladies RLX

Dystrophie musculaire de Duchenne

- ✓ **Symptômes cliniques majeurs**
- ✓ Les muscles jumeaux des jambes



- apparaissent développés (pseudohypertrophie), mais ils sont asthéniques et l'enfant est incapable de bien marcher, pédaler le tricycle, ou monter l'escalier.
- ✓ Quand le patient a 10 ans, il se confine dans une chaise roulante.
 - ✓ La mort, survient avant 20 ans, due à une infection respiratoire ou à une défaillance cardiaque.

Dystrophie musculaire de Duchenne

À l'échelle génétique :

- ✓ La maladie est due à une **mutation du gène DMD** situé au niveau chromosome X codant une protéine appelée **dystrophine**.
- ✓ Les mutations du gène DMD entraînent soit un **déficit complet de la production de dystrophine** (myopathie de Duchenne), soit une **altération de la dystrophine** devenant moins fonctionnelle (myopathie de Becker).

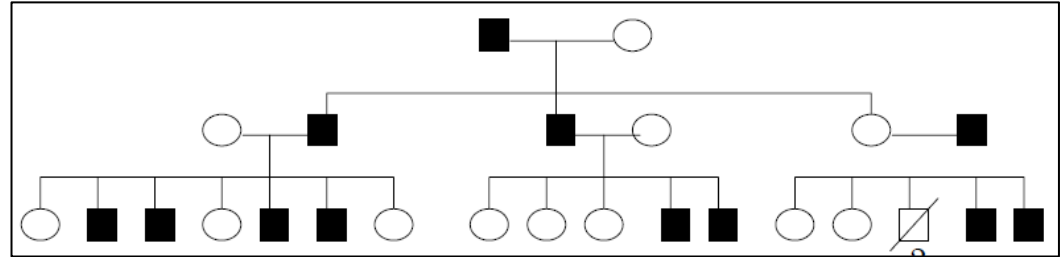
Dystrophie musculaire de Duchenne

À l'échelle moléculaire :

- ✓ La **dystrophine est normalement présente** sous la membrane cellulaire de toutes les **fibres musculaires** (lisse, strié, ou cardiaque).
- ✓ Elle maintient **l'architecture des fibres musculaires** en servant de point d'ancrage à des protéines de la matrice extracellulaires, et du cytosquelette d'actine.
- ✓ Son **absence conduit à un affaiblissement progressif des muscles** des membres et du tronc, aboutissant à une grave incapacité motrice et cardio-respiratoire

Maladie liée à l'Y (hérédité holandrique)

- ✓ Le chromosome Y contient 63 gènes codants des protéines seulement.
- ✓ Certains gènes sont dans les régions pseudo-autosomiques.



Même si le chromosome **Y détermine le sexe chez l'humain (via le gène SRY)**, tous les gènes qui déterminent le sexe ne sont pas sur le chromosome Y.

Citons à titre d'exemple les gènes *autosomiques* :

- ✓ *Emx2*, *Wt1*, *Lhx9*, et *Sf1n*, impliqués dans la régulation des cellules somatiques embryonnaire lors de la formation des **gonades indifférenciés**.
- ✓ *SOX9*, *FGF9*, *DHH*, *DMRT1*, et *AMH*, *activés par le SRY* pour la **différentiation des gonades en testicules**.
- ✓ *WNT4*, *RSPO1*, et *FOXL2*, impliqués dans la différenciation des **gonades en ovaires**.

Maladie liée à l'Y (hérédité holandrique)

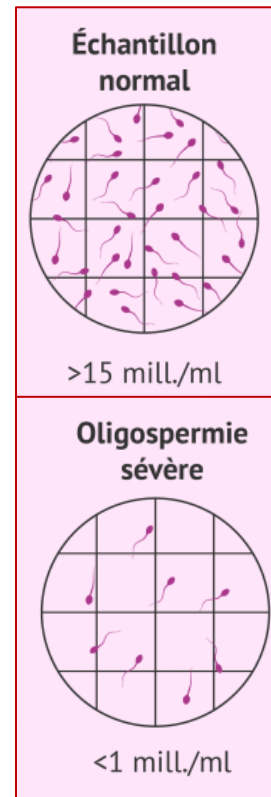


1. L'hypertrichose de l'oreille externe

Au départ considéré comme un trait lié à l'Y vu son mode de transmission holandrique. Jusqu'à aujourd'hui on a aucune évidence sur le locus responsable (études contradictoires).

2. Stérilité masculine par délétions de l'Y

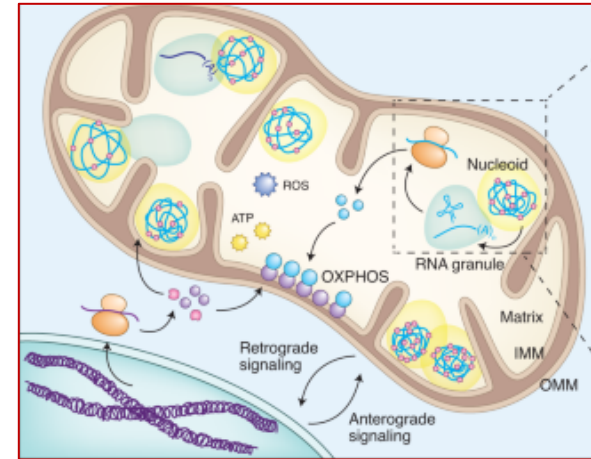
- ✓ 5 à 10% des cas d'**azoospermie** (absence totale de spermatozoïdes) ou d'**oligozoospermie** sévère de type sécrétoire chez l'homme sont associés à des microdélétions du chromosome Y, contenant le gène DAZ (AZF).
- ✓ Dans le cas d'oligozoospermie, on peut recourir à une Assistance Médicale à la Procréation (PMA). Avec un risque de transmission à tous les fils !



Maladies mitochondriales

Mitochondries

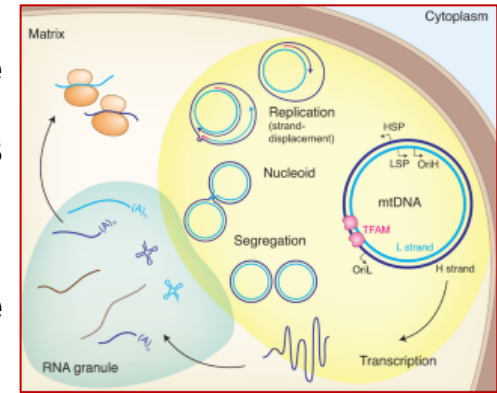
- ✓ Les **mitochondries** sont des organites à double membrane retrouvés dans le cytoplasme des cellules **eucaryotes**.
- ✓ Bien qu'elles soient impliquées dans **diverses fonctions cellulaires**, leur principal rôle est de convertir **l'énergie** libérée par la dégradation des nutriments en adénosine triphosphate (ATP), forme d'énergie utilisée dans la plupart des réactions cellulaires.
- ✓ Chaque mitochondrie contient **5 à 10 copies d'ADNmt**, et une cellule peut avoir quelques centaines, voire quelques milliers de copies, suivant le nombre de mitochondries présentes dans la cellule.
- ✓ Ainsi, un **gène mitochondrial peut être représenté à des milliers d'exemplaires** alors qu'un **gène nucléaire n'est représenté qu'en double exemplaire**.



Maladies mitochondriales

ADN mitochondrial

- ✓ L'ADN mitochondrial humain est un ADN **circulaire** bicaténaire composé de 16569 pb et ne comporte pas d'introns. Il est **répliqué indépendamment de l'ADN nucléaire (ADNn)**, par une enzyme codée par un **gène nucléaire**.
- ✓ Il contient **37 gènes** qui codent pour 22 ARN de transfert (ARNt) et 2 ARN ribosomiaux (ARNr : 16S et 12S) sont nécessaires à l'expression de 13 autres gènes mitochondriaux codant pour des protéines de la chaîne respiratoire.
- ✓ L'ensemble des autres sous-unités de la chaîne respiratoire sont codées par l'ADN nucléaire. **L'activité des mitochondries dépend donc de l'expression coordonnée de deux systèmes génétiques physiquement séparés ADN mitochondrial et ADN nucléaire.**



Maladies mitochondriales

ADN mitochondrial : mutations

- ✓ Le génome mitochondrial présente un taux de **mutations** en moyenne **10 fois plus élevé** que celui du génome nucléaire.

- ✓ Plusieurs éléments peuvent expliquer cette caractéristique :
 - Un système de **réparation de l'ADN moins efficace** que dans le noyau.

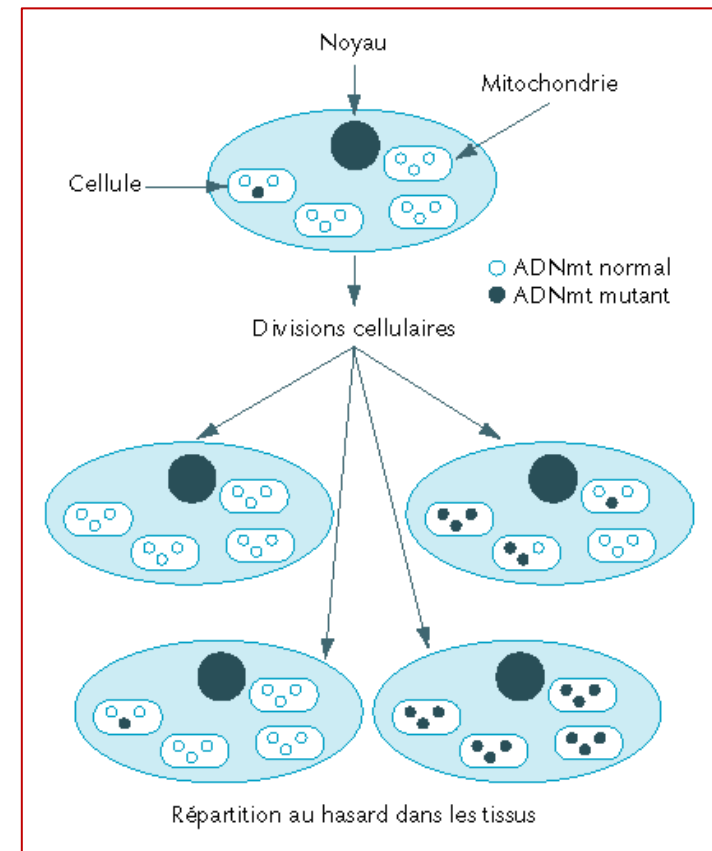
 - **Absence de protection** par des protéines de type **histone**.

 - La proximité de la CR génère des quantités importantes de molécules oxygénées réactives exposant le génome mitochondrial à des **dommages oxydatifs**.

Maladies mitochondriales

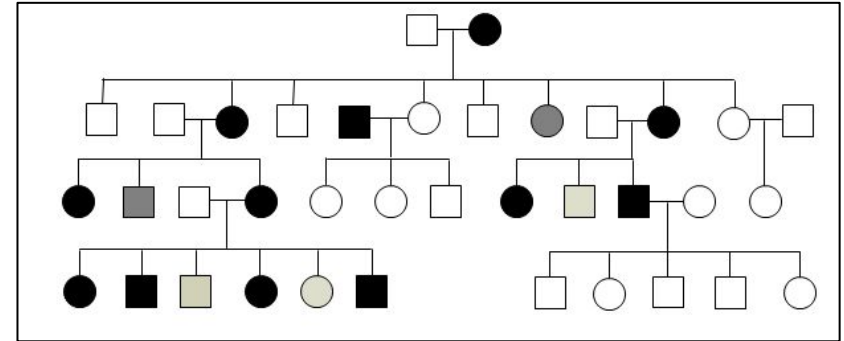
Hérédité mitochondriale

- ✓ Dans la même cellule l'ADN mt peut être de même type (tous sauvage ou tous muté) dans ce cas on parle **d'homoplasmie**, ou bien de types différents (mélange d'ADN sauvage et muté) et on parle alors **d'hétéroplasmie**.
- ✓ Les mitochondries sont présentes dans **l'ovocyte** (100000 pour ovocyte/100 pour spermatozoïde) : hérédité **non mendélienne mais purement maternelle**.
- ✓ Il existe des maladies héréditaires dues à des gènes mitochondriaux défectueux.



Maladies mitochondriales : modèle

- ✓ La mère transmet à tous ses enfants garçons et filles.
- ✓ La règle de transmission exclusivement maternelle n'est pas absolue, de rares cas de transmission conjointe ont été observés.



- ✓ Les maladies mitochondriales sont complexes et les **aspects cliniques** sont **hétérogènes**.
- ✓ La détection des anomalies de l'ADN mitochondrial est possible *in utero*, mais l'expression clinique est très variable, et le **degré d'hétéroplasmie** de l'ADN mitochondrial **peut évoluer** entre les cellules chorioniques et les tissus adultes.

Maladies mitochondriales

- ✓ Les **mitochondriopathies** regroupent l'ensemble des maladies causées par des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire, **qu'ils soient imputables à des mutations sur l'ADN nucléaire ou l'ADN mitochondrial.**

- ✓ Un **déficit** enzymatique de la **chaîne respiratoire** provoque une **modification** profonde des équilibres **d'oxydoréduction**. Cette modification est vérifiées en mesurant **l'activité mitochondriale**

- ✓ **Une maladie mitochondriale est évoquée chez des patients présentant :**
 - Une **association inexplicée de signes neuromusculaires et non neuromusculaires, et une évolution rapide associant des organes *a priori* sans relation.**

 - La maladie peut avoir un début prénatal, néonatal, dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte (**apparaît à partir d'1 an pour la majorité**).

Maladies mitochondriales : Quel mode de transmission ?

- ✓ L'ADNmt code pour : 13 protéines de la CR, 2 ARNr 12S et 16S, et 22 ARNt.
- ✓ Toutes les autres protéines de la CR et celles impliquées dans l'assemblage des complexes de la CR, la synthèse de cofacteurs de la CR tels que l'ubiquinone, la synthèse des protéines codées par l'ADNmt, la réplication de l'ADNmt, la fusion et la fission du réseau mitochondrial sont codées par **des gènes nucléaires**.
- ✓ Ainsi **tous les modes de transmission sont possibles** dans les maladies mitochondriales : **MT, AD, AR, DLX, RLX**.

Maladies mitochondriales : Quel mode de transmission ?

- ✓ Les **mutations de l'ADNmt** sont en général **hétéroplasmiques** car il y a coexistence de molécules normales et mutées dans une même cellule ou un même tissu, les **tissus les plus atteints** sont ceux ayant le plus **fort taux de mutation**.

- ✓ Les mutations de **gènes nucléaires** représentent la **cause la plus importante** de maladies mitochondriales :

Du fait du très grand nombre de gènes nucléaires impliqués dans les fonctions mitochondriales et de la grande hétérogénéité clinique et génétique des maladies mitochondriales ces **mutations sont relativement difficiles à identifier**.

Exemples de mitochondriopathies

Déficit	Gène	Fonction	Clinique	Mode de transmission
Complexe I	ND3, ND4, ND5 (ADNmt)	sous-unité du CI	Syndrome de Leigh	mitochondrial
Complexe I	NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA11 NDUFAF2, NDUFAF1, C6ORF66, C8ORF38, C20ORF7, ACAD9	sous-unités du CI	Syndrome de Leigh	AR
		assemblage du CI	Syndrome de Leigh	AR
Complexe II	SDHA SDHB, SDHC, SDHD	sous-unité du CII	Syndrome de Leigh	AR
		sous-unités du CII	Paragangliome/phéochromocytome	AD
Complexe III	BCS1	assemblage du CIII	Tubulopathie/ encephalopathie/ défaillance hépatique	AR

Fin