

Résumé – Anomalies du génome et conséquences en génétique

I. Introduction

⚠ **Polymorphisme** : plusieurs allèles d'un même gène à un locus donné. Ils sont responsables de caractères phénotypiques différents au sein d'une même population.

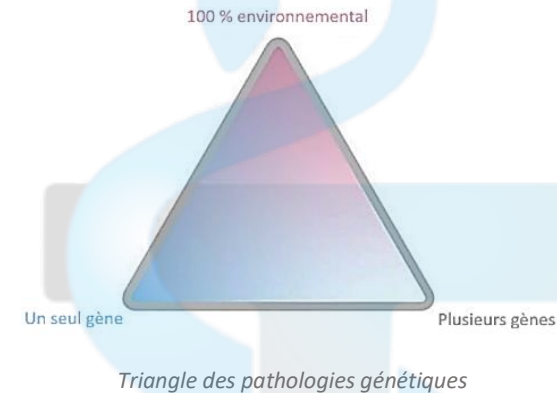
NDLR – Il est conseillé d'apprendre les exemples principaux de ce cours.

II. Conséquences en pathologies : classification des maladies

- 3 types de pathologies : des maladies **rare monogéniques**, des maladies **fréquentes multigéniques** et des **rôles dans le cancer** ;
- Les mutations germinales seront transmises à la descendance, les mutations somatiques ne le seront pas !

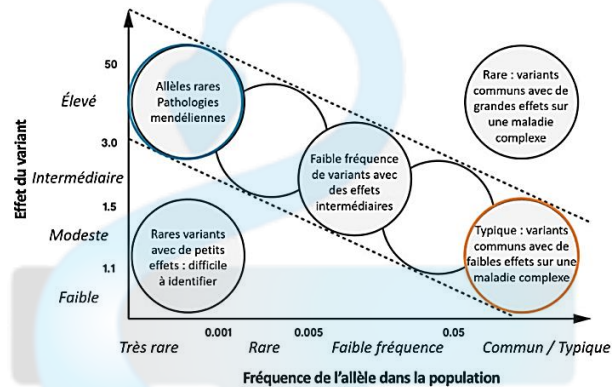
Seules les mutations germinales seront transmises à la descendance, les mutations somatiques seront responsables de cancers mais ne seront pas transmissibles.

- L'étiologie des maladies est déterminée par un **triangle à 3 sommets** : l'environnement, les maladies monogéniques et les maladies multigéniques. Il y a des interactions entre ces 3 facteurs dans la majorité des pathologies.



La pénétrance est le pourcentage de malades parmi les porteurs de l'altération moléculaire.

- Pour les maladies monogéniques, la pénétrance est généralement beaucoup plus forte ;
- Des allèles très rares vont généralement concerner des pathologies mendéliennes monogéniques, alors que des pathologies multigéniques vont concerner une accumulation de variants un peu plus fréquents.



Fréquence des variants et conséquences en pathologie

A. Maladies multifactorielles

- C'est une **combinaison d'altérations moléculaires** de plusieurs gènes qui vont faire un terrain de prédisposition au développement de la maladie, et l'environnement par-dessus va jouer le rôle d'accélérateur ;
- Transmission **complexe et difficilement prévisible**. (ex : obésité) ;
- Distribution gaussienne des phénotypes dans la population.

	ABC	ABc	AbC	abc	Abc	aBc	abC	abc
ABC	6	5	5	5	4	4	4	3
ABc	5	4	4	4	3	3	3	2
AbC	5	4	4	4	3	3	3	2
abc	5	4	4	4	3	3	3	2
Abc	4	3	3	3	2	2	2	1
aBc	4	3	3	3	2	2	2	1
abC	4	3	3	3	2	2	2	1
abc	3	2	2	2	1	1	1	0

3 gènes avec 2 allèles



Distribution des différents phénotypes dans une maladie multifactorielle.

B. Maladies monogéniques

- Maladies rares, différents types de transmission ;
- Causées par l'altération **d'un gène unique** ;
- Parfois, une même maladie peut être causé par différents gènes, on développe donc des **panels de gènes** à étudier pour le diagnostic.

1. Transmission autosomique récessive

- Il faut être **homozygote muté** pour le gène en question ;
- Les parents sont hétérozygotes avec un allèle muté, ils sont **porteurs sains** ;
- **25 % de chances d'avoir les 2 allèles mutés**.
- **Transmission horizontale** → Sauts de génération dans un arbre généalogique ;
- Exemple : la **mucoviscidose**.

2. Transmission autosomique dominante

- **Un seul allèle muté** pour être malade ;
- Un parent est nécessairement atteint ;
- **50% de chances d'être malade** ;
- Transmission **verticale** → Pas de sauts de génération ;
- Exemple : **Chorée de Huntington**.

3. Transmission récessive liée à l'X

- La mère est porteuse saine avec un X muté ;

Seuls les garçons sont atteints, les filles sont porteuses saines.

- Extrêmement rare que des femmes soient atteintes, il faut les 2 X mutés ;
- Exemple : Daltonisme, Sd de Lesch-Nyhan, Hémophilie.

4. Transmission dominante liée à l'X

- Si le père est atteint, il ne transmet qu'à ses filles (car il donne le Y à ses fils) ;
- Une mère atteinte transmettra à ses fils et ses filles avec une fréquence de 50 % ;
- Exemple : Sd de l'X fragile.

C. Maladies chromosomiques

- Très rares, dues à des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes ;
- Généralement de novo (les parents ne sont pas atteints) ;
- Exemple : La trisomie 21 ou la monosomie X (sd de Turner).

D. Maladies mitochondriales

- La transmission est **exclusivement maternelle** ;
- Une des difficultés est le mosaïcisme → Dans une même cellule, il existe des mitochondries mutées et saines ;
- Seuil difficilement définissable ;
- Exemple : SLA = Sclérose Latérale Amyotrophique.

III. Conséquences en pathologie : altérations moléculaires

- 2 types de variations : variants de séquence (<50b) et variants de structure (>50b).



Variants de séquence et de structure.

⚠ Les exemples de cette partie sont importants à retenir !

A. SNV

- Variation d'un nucléotide ;

Un SNP est un SNV présent chez plus d'1% de la population générale saine.

- SNV **non codants** dans les introns ;
- SNV **codants** dans les exons :
 - **synonyme** : pas de changement d'AA ;
 - **non synonyme** :
 - **faux-sens** : remplacement de l'AA par un autre ;
 - **non-sens** : création d'un codon STOP.

B. Insertion / délétion

- Si l'insertion est **non multiple de 3**, cela entraîne un **décalage du cadre de lecture** ainsi que des **codons stops prématurés** ce qui donne des protéines **tronquées** ;
- Si elle est **multiple de 3**, on peut perdre un acide aminé important pour la fonction de la protéine.

C. Délétion et duplication

Recombinaison homologue : échange d'allèle entre deux chromosomes homologues.

- Slippage : Rajout ou délétion de microsatellites lors de la réplication.

D. Inversion

- Recombinaisons **intra-chromosomiques**.

E. Translocations

- Recombinaisons entre chromosomes **non-homologues**.

Soit équilibrées : sans perte de matériel génétique souvent asymptomatique mais transmissible si portée par les gamètes.

Soit déséquilibrées : perte ou gain de matériel chromosomique.
S'il y a perte, cela peut être cause de maladies.

F. CNA (Copy Number Alterations)

- **CNV** : gènes ou segments chromosomiques qui sont recopiés ou perdus.

- Peut conduire à la synthèse d'une protéine en trop grande ou trop petite quantité → Ce qui peut être pathologique dans les deux cas.