

SEMINAIRE III – Maladies génétiques chez l'adulte

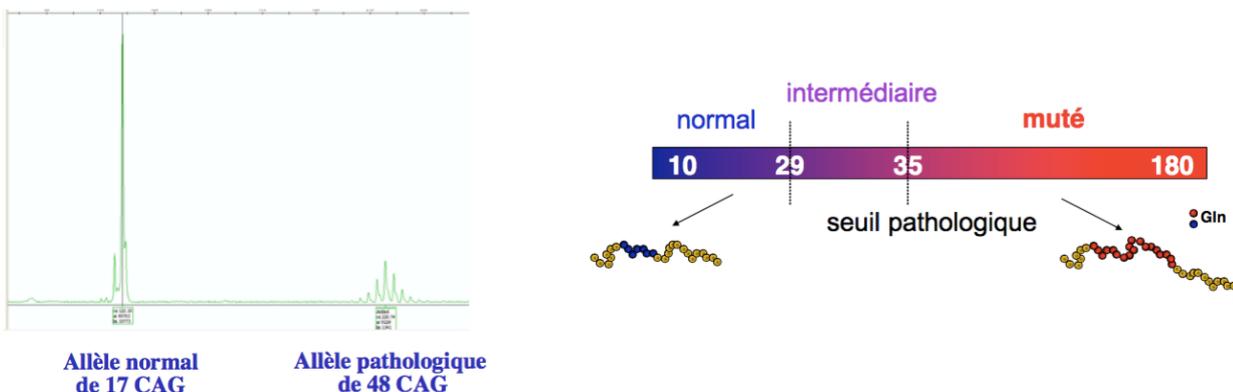
I- HUNTINGTON'S (AD)

- Mouvements choréiques + démence (dépression, anxiété, TR cognitifs)
- Age de début variable (40-50A), avec quelques formes juvéniles
- **Anticipation à composante paternelle** (début + précoce, forme + sévère) expliquée par l'instabilité germinale (expansion plus grande dans les SPZ que dans le sang)
- Pas de tmt étiologique

A) Génétique

→ Expansion CAG instable dans le gène HTT codant la polyglutamine

- La maladie se manifeste après un certain seuil
 - Diagnostic moléculaire par **PCR sur gel ou sur séquenceur**
 - Phénomène **d'instabilité mitotique** : expansions pathologiques de taille différente selon les tissus
 - Phénomène **d'instabilité méiotique** : expansions pathologiques différentes dans la fratrie et différentes du père
 - **Corrélation inverse** entre la taille de l'expansion et l'âge de début et la sévérité de la maladie (MAIS pas possible de prédire l'âge de survenue)
- Normal : 0-35 CAGs (le + svt autour de 10)
 - Pathologique à pénétrance incomplète : 36-39
 - Pathologique à pénétrance complète : > 39



B) Diagnostic

- Le diagnostic moléculaire confirme le diagnostic clinique.
- Absence de tmt étiologique + pronostic péjoratif : question du diagnostic présymptomatique et prénatal.
- Mise en place d'équipes multidisciplinaires.

II- MALADIES MITOCHONDRIALES

- Peuvent être dues à des altérations du génome mitochondrial ou nucléaire.
- Affectent principalement : **le SNC, les m. squelettiques et cardiaques, le rein, le pancréas (diabète), le foie, les yeux, les oreilles (surdité)** = accumulation de mitochondries mutées dans les organes à faible renouvellement cellulaire.

A) Génétique

- **Transmission MATERNELLE** seulement, avec transmission potentielle à toute la descendance.
- PAS de transmission père-enfant
- ADN mitochondrial : 10x plus de mutations que l'ADN nucléaire, se réplique pendant l'interphase, puis se répartit dans les cellules filles de manière aléatoire
- **EXPRESSION VARIABLE + PENETRANCE INCOMPLETE = HETEROPLASMIE**
 - La maladie s'exprime au delà d'un seuil du rapport ADN mitochondrial muté/ADN mitochondrial sauvage
 - **TOUTES LES TRANSMISSIONS SONT POSSIBLES** : mendélienne si ADN nucléaire altéré, maternelle si ADN mitochondrial

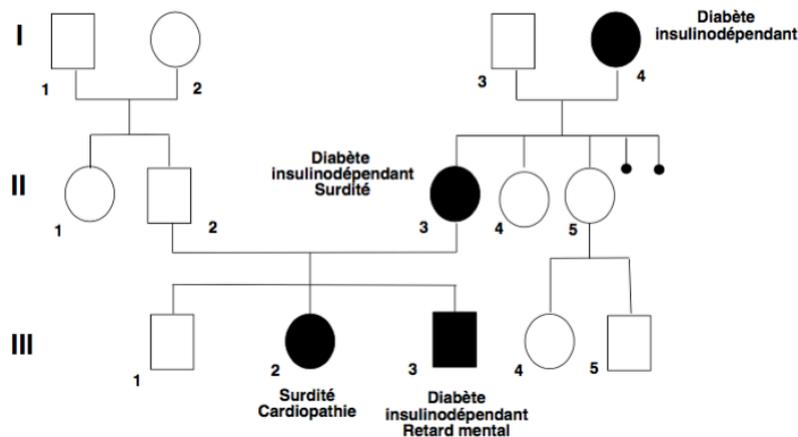
B) Outils diagnostics

- Lactacidémie
- Lactatorrachie
- **BIOPSIE MUSCULAIRE** +++ avec coloration Cox, SDH, Trichrome de Gomori

C) Mutations les + FR

- ADN mitochondrial : MELAS, MERRF, NARP
- Mutations POLG

Exemple de la mutation MELAS :



III- FACTEURS GENETIQUES DANS LES MALADIES COMMUNES

- **AGE** de survenue plus **jeune**
- **SEVERITE** de la maladie
- **SIGNATURE** clinique/biologique spécifique (ex : diabète non insulino-dépendant du sujet jeune)
- **ATCD familiaux** multiples

A) Types de variants

Variants fréquents à effets faibles :

- Répandus
- Sont des facteurs de prédisposition pour des maladies complexes
- RR de l'ordre de 1,5 à 2
- Exemple : cholesteryl ester transfer protein dans l'IDM

Variants plus rares à effets + forts :

- RR 2 à 4 à l'état hétérozygote
- Plus à l'état homozygote
- Exemple : facteur V Leiden dans la prédisposition aux thromboses veineuses
- Exemple : ApoE4 dans la maladie d'Alzheimer
- Exemple : facteur H du complément dans la DMA

Variants particuliers à chaque famille :

- Déclenchent une maladie monogénique simulant un tableau de maladie complexe
- Exemple : diabète monogénique
- **PHENOCOPIE** : forme sporadique au sein d'une famille transmettant une maladie monogénique (cf diabète de type 1 ou 2 dans une famille avec plusieurs cas de diabète monogénique)

B) Maladie d'Alzheimer

- TR mémoire + TR comportementaux : perte d'autonomie et syndrome démentiel
- Aphasie + Apraxie + Apathie
- Accumulation du peptide alpha-beta au cœur de plaques séniles
- Accumulation de la protéine tau constituant les dégénérescences neurofibrillaires et les fibres tortueuses.

Formes à début précoce :

- AD
- Pénétrance forte
- Mutations : **APP** (MA classique), **PSEN1** (50% âge <40A), **PSEN2** (MA classique)

Formes à début tardif :

- 10% porteurs hétérozygotes **APOE4** (RR=2)
- 33% porteurs homozygotes pour l'allèle APOE4 (RR=10)
- Facteur de prédisposition fort à faible pénétrance

C) Diabète monogénique

- Histoire familiale de diabète à survenue précoce
- Non insulino dépendant
- Sujets sans excès pondéral

→ **Diabète MODY**

- Transmission AD
- Survenue précoce
- Dès l'enfance (MODY2), adolescence ou adulte jeune (MODY1 ET 3 liés) HNF1A et HNF4A

→ **Diabète associé à des atteintes extra pancréatiques :**

- Sd. RCAD (MODY 5) : diabète + kystes rénaux
- Sd. MIDD (Maternally inherited diabetes + deafness) : diabète + surdité (transmission maternelle mitochondriale)

→ **Diabète de survenue très précoce :**

- Avant 6 mois
- Plusieurs mécanismes génétiques

D) HTA monogénique

- **Hyperaldostérisme curable par les GC (GRA) : AD**
- **Sd. Liddle : AD**
- **Excès apparent de MC : AR**
- **Pseudo hypoaldostérisme de type II (Sd. De Gordon) : AD**

E) DMA

- Facteur H du complément : RR x 7,4 si mutation à l'état homozygote

F) Thromboses veineuses

- **Mutation codon 506 facteur V Leiden**
 - Effet fondateur
 - RR x3,5
 - Résistance à la protéine C activée
 - Risque augmente avec les oestro-progestatifs

IV- GENES DE PREDISPOSITION AU CANCER

- ⇒ Risque élevé de développer une tumeur : mutation génique sur un gène de prédisposition
 - **AGREGATION FAMILIALE** de cancers
 - **APPARITION PRECOCE** par rapport à l'âge moyen au diagnostic
 - **ASSOCIATION EVOCATRICE** (sein/ovaire, colon/endomètre)
- Mutations PERTE DE FONCTION
 - **Sur des gènes suppresseurs de tumeurs**
 - **Ou sur des gènes réparateurs de l'ADN**
 - Mutation **BI-ALLELIQUE** en plusieurs étapes : **1^{ère} mutation germinale** (toutes les cellules), **2^{ème} mutation « somatique »** (que dans les cellules tumorales)
- Mutations GAIN DE FONCTION
 - **Sur un oncogène**
 - Mutation à l'état **HETEROZYGOTE**
 - Evènements somatiques supplémentaires favorisant la tumorigénèse mais non indispensables

A) Anomalies des voies de réparation de l'ADN

Devant une altération de l'ADN, la cellule peut soit s'apoptoser, soit détecter et réparer l'erreur.

- **Système NER : excision resynthèse de nucléotide (AR)**
 - 3 maladies récessives liées à une anomalie du système NER :
 - **Xeroderma pigmentosum** (hypersensibilité aux UV) RR x 1000 tumeurs de la peau
 - **Syndrome de Cockayne** : faciès différent, TR croissance, TR intellectuels, perte de la graisse SC, dégénérescence rétinienne, surdité, nanisme, photosensibilité, atrophie du n. optique, neuropathie périphérique, cataracte
 - **Trichotiodystrophie** : ongles et cheveux cassants, retard mental, anomalies neuro-squelettiques, ichtyose, photosensibilité

➤ **Système BER : « base d'excision repair » (AR)**

- Mutations du gène **MUTYH**
- Susceptibilité aux **K colorectaux** par la présence de nombreux polypes

➤ **Système MMR : réparation des mésappariements (mismatches) (AD)**

- Mutation à l'état hétérozygote sur l'un des gènes de la voie MMR : **HNPCC** (K colorectal héréditaire non polyposique = Sd. De Lynch)
- Susceptibilité aussi aux **K de l'endomètre, des voies urinaires, de l'estomac, de l'intestin grêle**

⇒ **EXPRESSIVITE VARIABLE**

- **Instabilité des microsatellites** (longues séquences répétées d'ADN) signant un défaut de la voie MMR
- **Perte d'expression du gène muté dans les cellules tumorales due à la mutation du 2^{ème} allèle et à sa perte de fonction**
- Principaux gènes : MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2

B) Perte d'allèle sur les gènes suppresseurs de tumeurs

➤ **Syndrome Von Hippel Lindau (AD)**

- **Tumeurs vasculaires** : hémangioblastomes, tumeurs rénales (adénoK), phéochromocytomes, tumeurs du pancréas
- Gène VHL muté de façon constitutionnelle à l'état hétérozygote = **mutation germinale**
- **Mutations somatiques supplémentaires** sur le gène VHL

➤ **Prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (AD)** (ED : voie de réparation...)

- **BRCA1 et BRCA2** : réparation de l'ADN (par recombinaison homologue : HR)
- Mutation homozygote : **anémie de Fanconi**
- Mutation hétérozygote : **prédisposition au K**
- Cancérogène (mécanisme de Knudson) : 2 événements (hits) nécessaires à l'inactivation de BRCA1 ou 2 + PERTE DE FONCTION TP53 permettant l'échappement de la tumeur.

➤ **Polypose adénomateuse familiale PAF (gène APC) (AD)**

- Voie Wnt/Beta caténine
- **Mutation germinale + mutation somatique** (atteinte des 2 allèles) permettant la prolifération cellulaire

C) Mutation activatrice sur un oncogène

➤ **Néoplasie endocrinienne multiple : MEN2A (AD)**

- **Oncogène RET** (codant une TK liant le GDNF) : mutation **germinale GAIN DE FONCTION**
- Attention : si mutation **perte de fonction** -> **maladie de Hirschprung**
- 2^{ème} hit possible mais non indispensable
- Tumeurs observées : phéochromocytome, cancer médullaire de la thyroïde, hyperplasie PTH (MEN2B du à un seul type de mutation : tumeurs nerveuses)

A) Mutation sur les régulateurs (perte de fonction)

Atteinte Σ BER	Atteinte Σ NER	Atteinte Σ MMR	Atteinte Σ recombinaison homologue (HR)
AR Mutation biallélique Gène MUTYH Pénétrance incomplète	AR	AD Mutation germinale monoallélique d'un gène de la voie MMR + mutation somatique Pénétrance incomplète Marqueur des mutations sur un gène MMR : instabilité des microsatellites	AD Mutation monoallélique germinale gène BRAC1 ou BRAC2 + mutation somatique Pénétrance incomplète
- Polypose colique atténuée (15-100) - Prédilection au K colorectal	- Xeroderma Pigmentosum - Syndrome de Cockayne - Trichotiodystrophie	- Perte de l'allèle sain de la tumeur par une 2 ^{ème} mutation - Prédilection au K colorectal : HNPCC (< 15) - Expressivité variable: endomètre, ovaire, voies urinaires, intestin grêle, estomac, voies biliaires	- Perte de l'allèle sain dans la tumeur par une 2 ^{ème} mutation - K sein/ovaire BRCA1 et 2 - Si mutation homozygote : anémie de Fanconi

B) Mutation sur les gènes suppresseurs de tumeurs (perte de fonction)

PAF
AD Mutation monoallélique germinale de APC + mutation somatique Pénétrance <u>complète</u> 10% néomutations
- Polypose adénomateuse familiale (> 100) - Risque de cancérisation avec perte de l'allèle sain dans la tumeur + tumeurs desmoides possibles

C) Mutations sur les oncogènes (gain de fonction)

Neoplasie endocrinienne multiple : MEN2A et MEN2B
AD Mutation germinale monoallélique sur l'oncogène RET Pénétrance <u>complète</u> pour le K médullaire de la thyroïde
- Néoplasies endocrines de type 2 (MEN2A et MEN2B) et CMT - Si mutation perte de fonction : m. de Hirschprung