

**Empreinte génomique
parentale et Disomie
Uniparentale**

Dr H.Karmous-Benailly

09 Décembre 2010



Empreinte génomique parentale

Définition

Mécanisme physiologique qui conduit à l'inactivation de l'un des 2 allèles parentaux de certains gènes

→ pour une fraction du génome:

→ certains gènes sont toujours exprimés à partir de l'allèle paternel, alors que d'autres le sont à partir de l'allèle maternel

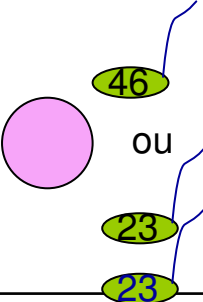
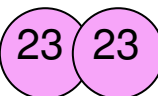

→ L'empreinte constitue une information dite épigénétique → modifications de l'information contenue dans l'ADN sans modification de la séquence d'ADN.

50aine de gènes connus, soumis à empreinte; il en existerait 200

Observations à la base du concept d'empreinte parentale

1-Parthénogenèse non viable chez les mammifères

→ Grossesses pathologiques

<p>Diandrie</p> <p>Dvpt d'un œuf sans génome maternel</p> 	<p>Parthénogenèse féminine</p> <p>Dvpt d'1 œuf non fécondé après activation spontanée et duplication du PN femelle</p> 	<p>Fécondation normale</p> 
<p>Môles hydatiformes:</p> <p>dvpt anarchique du tissu extra-embryonnaire trophoblastique (évoluant parfois vers la malignité), et svt par 1 absence de dvpt embryonnaire</p>	<p>Tératomes ovariens:</p> <p>Dvpt de tissus embryonnaires différenciés mais non organisés + absence de dvpt des annexes</p>	

Observations à la base du concept d'empreinte parentale

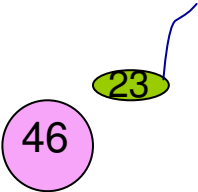
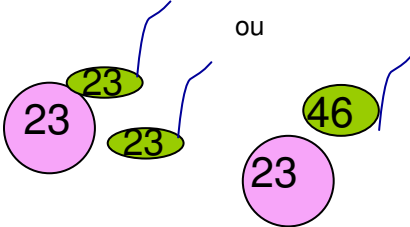
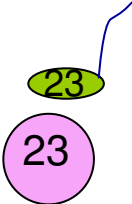
1-parthénogenèse non viable chez les mammifères

→ Transplantation de noyaux → Embryons de souris avec 1 génome diploïde totalement monoparental

	gynogénote	androgénote
embryon	Dvpt j → 26 jours Morpho idem E témoin, mais RC	Arrêt prématuré E très malformé
annexes	Peu développées Hypoplasie placenta	Hyperplasie placenta

Observations à la base du concept d'empreinte parentale

2- Triploïdies

<p style="text-align: center;">Digynie</p> 	<p style="text-align: center;">Diandrie</p> 	<p style="text-align: center;">Fécondation normale</p> 
<p>Foetus peu malformé RCIU marqué et asymétrique (++tronc)</p> <p>Dvpt placentaire réduit</p>	<p>+malformations associées RC global</p> <p>Placenta hypertrophié + môle partielle svt associée</p>	<p>Dvpt normal</p>

CONCLUSION

- Influence du génome maternel dans le dvpt embryonnaire
- Influence du génome paternel dans le dvpt des annexes

- Les 2 génomes sont requis pour un dvpt embryonnaire normal

Bases moléculaires de l'empreinte

Gènes soumis à empreinte:

impliqués dans le contrôle de la croissance fœtale

organisés en groupes (clusters) au sein de régions soumises à empreinte

Régulation: par des centres de contrôle de l'empreinte

Richesse en îlots CpG,

Dans 1 même région, tous les gènes ne sont pas soumis à empreinte

Dans 1 même région, tous les gènes ne sont pas exprimés du même parent

Bases moléculaires de l'empreinte

La majorité des gènes connus soumis à empreinte présente 1 différence de méthylation de l'ADN entre les 2 allèles parentaux

Méthylation différentielle: ô de RMD (région ayant 1 méthylation différentielle)

→ Expression spécifique en fonction de l'origine parentale

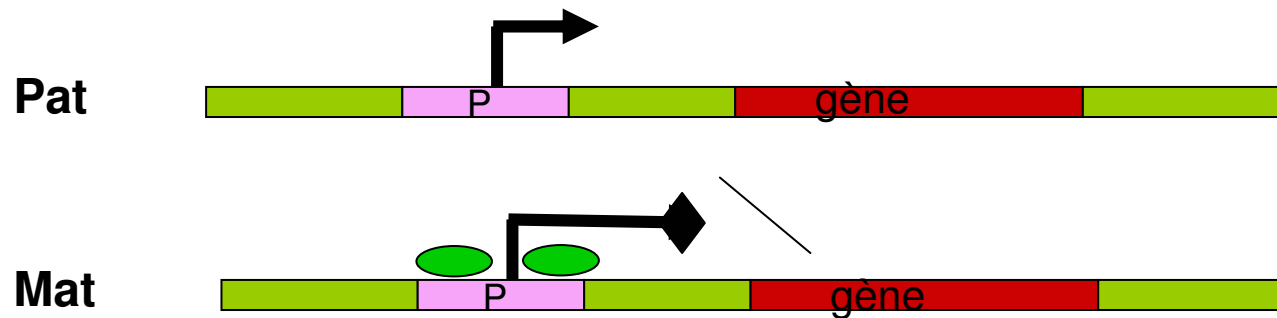


Méthylation → **blocage de la transcription** soit en recrutant des complexes multi protéiques au niveau du site d'initiation de la transcription, soit en modifiant l'architecture de la fibre de chromatine.

Ce contrôle de la transcription fait intervenir l'arsenal habituel des moyens à dispositions de la cellule: méthylation des promoteurs ou de séquences régulatrices, fixation d'éléments isolants.

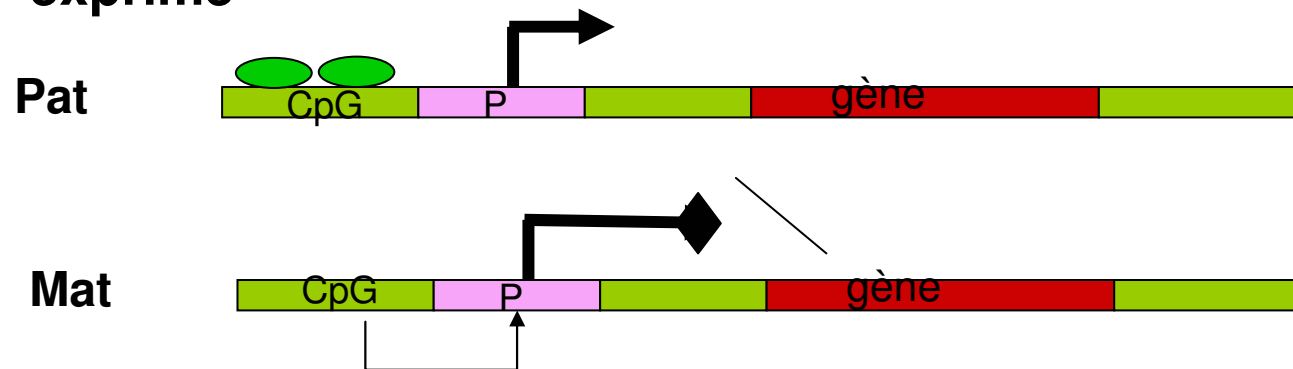
Mécanismes de régulation de la transcription

1-Méthylation du promoteur → compaction de la chromatine
→ arrêt transcription



Mécanismes de régulation de la transcription

2-Méthylation d'une séquence régulatrice (inhibitrice) → gène exprimé

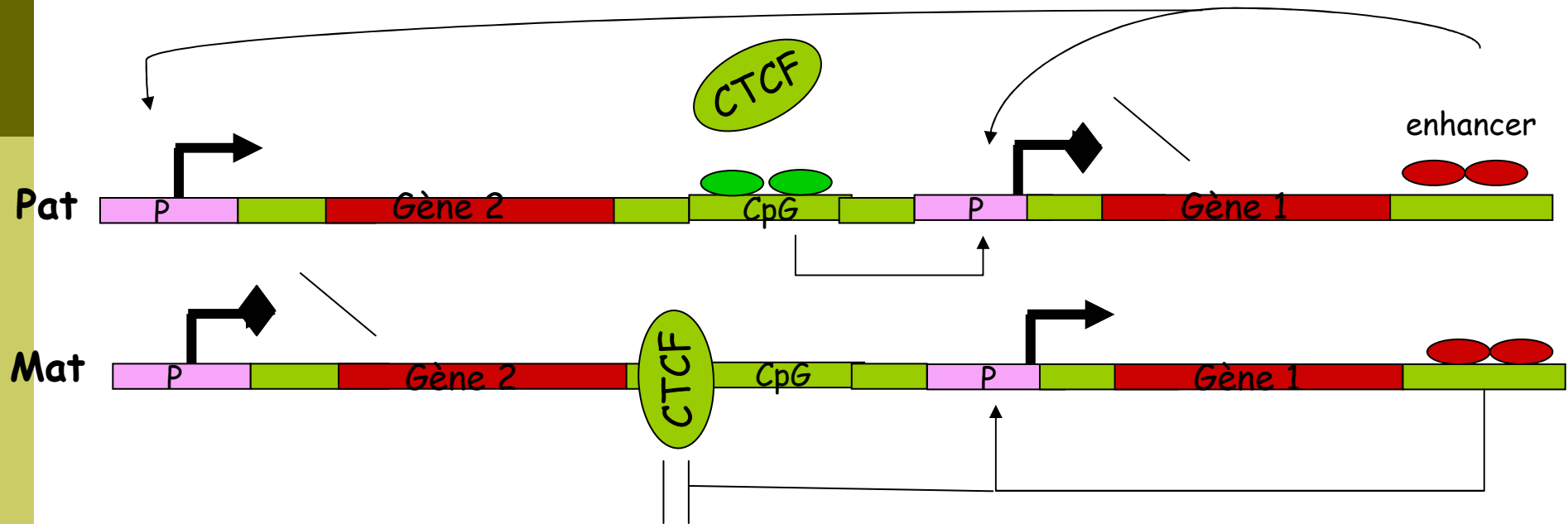


Sur ch. pat.: CpG méthylé ô séquences inhibitrices → promoteur actif → gène exprimé

Sur ch. mat.: CpG non méthylé ô séquences inhibitrices → inhibition du promoteur → gène non exprimé

Mécanismes de régulation de la transcription

3-Fixation d'éléments isolants



Sur ch. pat.: CpG méthylié → pas de fixation de la protéine CTCF → pas d'effet isolant → gène 2 exprimé

Diffusion méthylation au promoteur → gène 1 non exprimé

Sur ch. mat.: CpG non méthylié → fixation protéine → pas d'action enhancer → pas d'expression du gène 2

Transmission de l'empreinte

L'empreinte doit être reconfigurée à chaque génération pour modifier le profil de méthylation du chromosome reçu du parent de sexe opposé.

Ce processus a lieu en 2 étapes :

-dans les cellules germinales primordiales: effacement de l'empreinte pré-existante,

-au cours de la gamétogénèse, il y a ensuite restauration de l'empreinte par méthylation différentielle des RMD

Ces phénomènes de reconfiguration de l'empreinte sont tout à fait spécifiques de la lignée germinale, ils ne peuvent avoir lieu dans les cellules somatiques

Conséquences en clinique humaine

1-Délétion chromosomique

Absence d'expression résultant de la perte de la séquence correspondante

En fonction du ch. délété, la conséquence sur le phénotype pourra être variable.

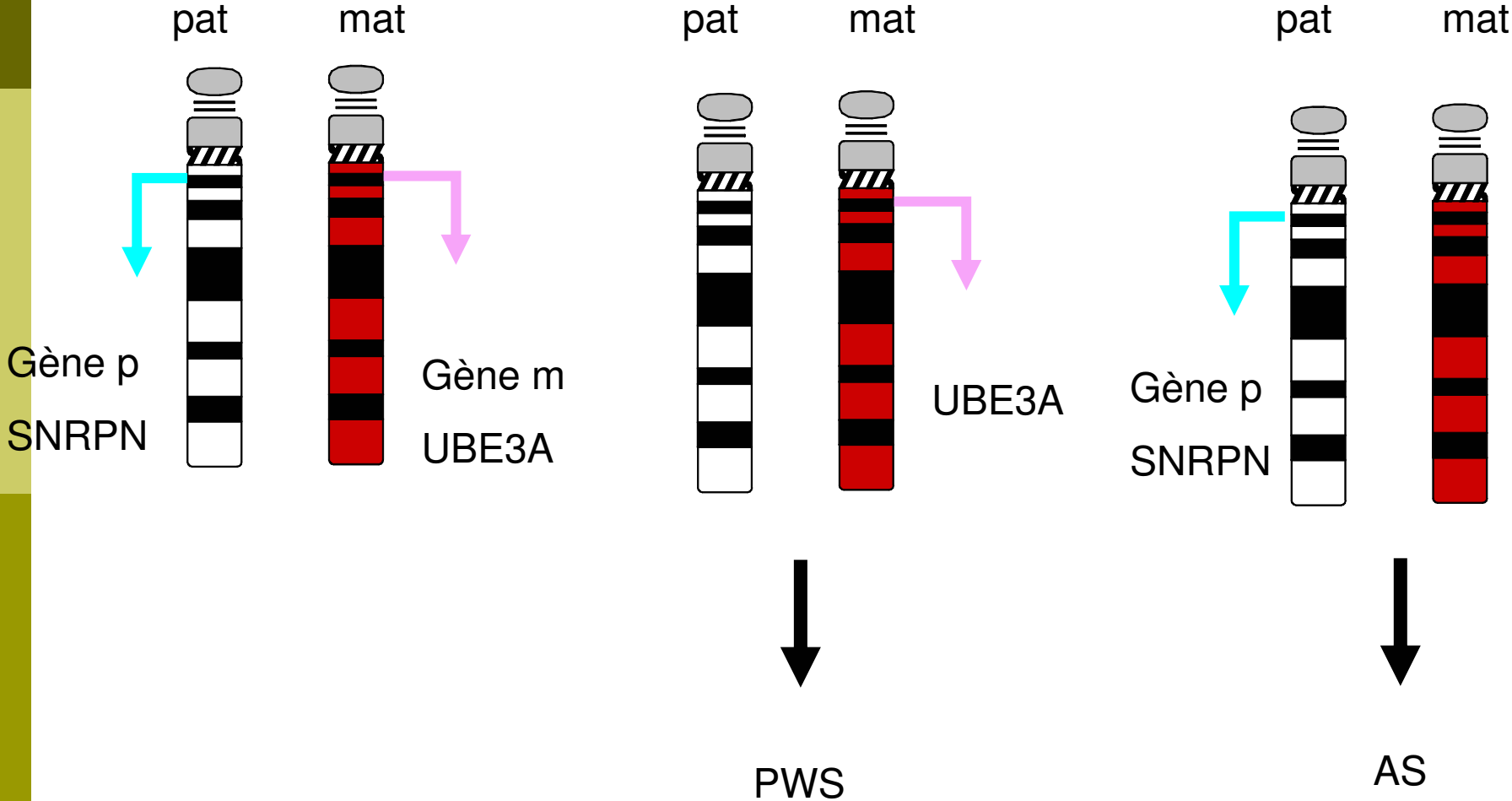
C'est le cas pour PWS → del(15)(q11q13) pat

et AS → del(15)(q11q13) mat

Situation normale

délétion

délétion

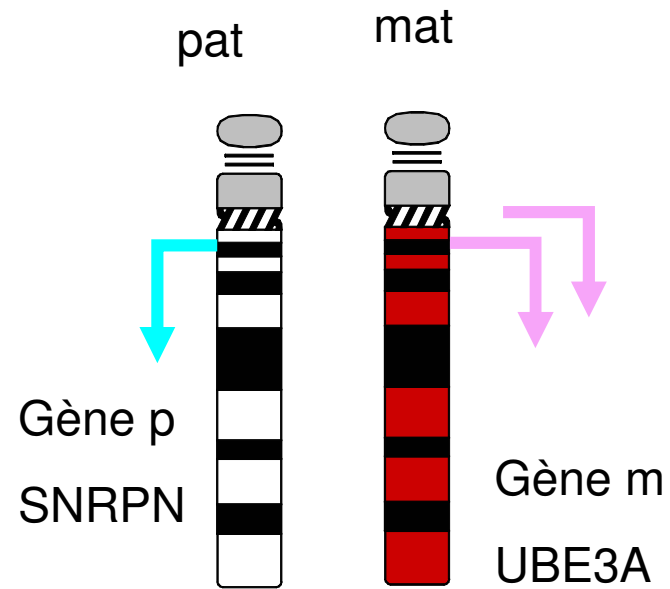


Conséquences en clinique humaine

2-Duplication

Surexpression de la région présente en 2 exemplaires si elle est située sur le chromosome exprimé.

Duplication



Surexpression gène
UBE3A

Syndrome autistique
Épilepsie...

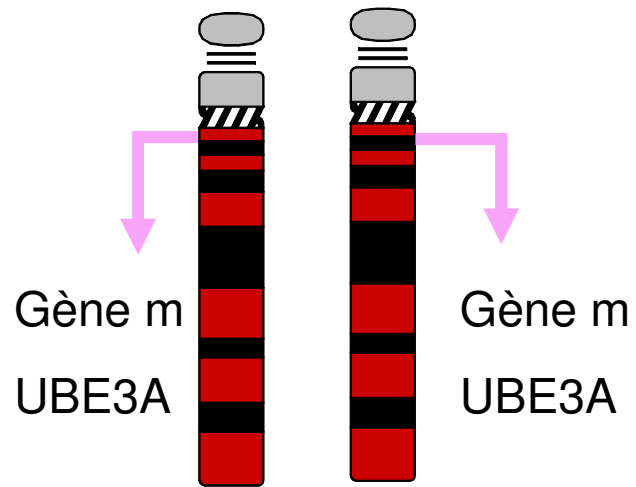


Conséquences en clinique humaine

3-Disomie uniparentale:

Les 2 ch. de la paire ont une séquence normale, mais ils sont tous les 2 hérités du même parent → les 2 ch. ont la même empreinte → le gène normalement exprimé sur le ch. d'empreinte opposée demeure inactif.

Disomie uniparentale



SNRPN non
exprimé



PWS

Conséquences en clinique humaine

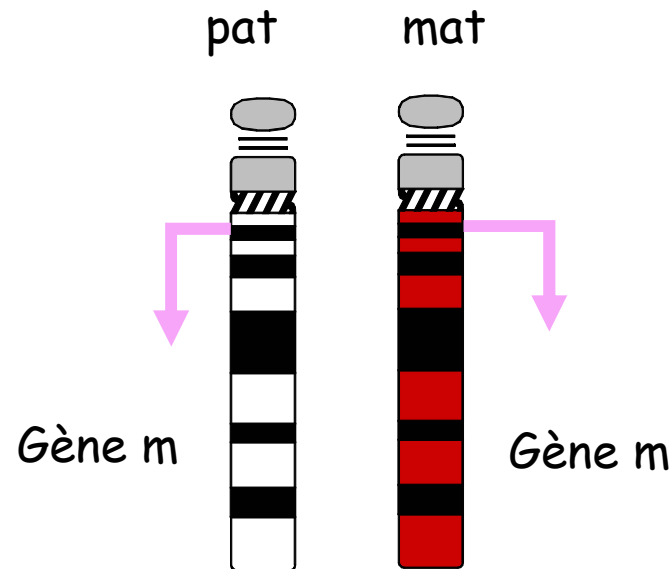
4-Mutations du centre d'empreinte:

IC: participe à la mise en place et au maintien de l'empreinte au niveau d'une région chromosomique particulière.

Mutations IC de la région PWS/AS → impossibilité à assurer la réversion d'une empreinte paternelle en une empreinte maternelle (ou inversement).

Les conséquences: transmission d'une empreinte ne correspondant pas au sexe du parent transmetteur, et donc l'existence chez l'enfant de 2 chromosomes porteurs de la même empreinte (paternelle ou maternelle selon les cas) alors qu'il n'y a pas de disomie uniparentale.

Mutation du centre de l'empreinte



→ Impossibilité de transformer l'empreinte reçue du parent du sexe opposé lors de la gamétogenèse;

→ Ici, le ch. transmis par le père a gardé une empreinte de type maternel au niveau de la région considérée qui exprime donc les gènes normalement transcrits à partir du ch. maternel.

INTERET

Le diagnostic correct du mécanisme en cause a 1 importance capitale pour le conseil génétique, car les risques de récurrence seront très différents d'une situation à l'autre.

Pour les mécanismes impliquant les anomalies ch., le risque est faible si l'anomalie est accidentelle (délétion, duplication, disomie uniparentale) et fonction du caryotype des parents si l'on est en présence d'une anomalie familiale.

Mutations IC: risque récurrence peut aller jusqu'à 50%,

→ importance des explorations génétique pour assurer un conseil génétique le plus faible possible

Disomies uniparentales



DEFINITION

Présence chez un individu diploïde à 46 chromosomes, de deux chromosomes homologues hérités d'un même parent.

2 types de disomie uniparentale (DUP):

- **isodisomie**: présence de 2 copies du même chromosome

- **hétérodisomie**: les 2 chromosomes originaires du même parent sont différents.

Leur mise en évidence repose sur les techniques de biologie moléculaire → marqueurs polymorphes (type microsatellites)

→ double contribution de l'un des parents et la non contribution de l'autre parent au génotype.

Mécanismes

Trois types :

- La complémentation gamétique
- La duplication d'une monosomie
- La correction de trisomie

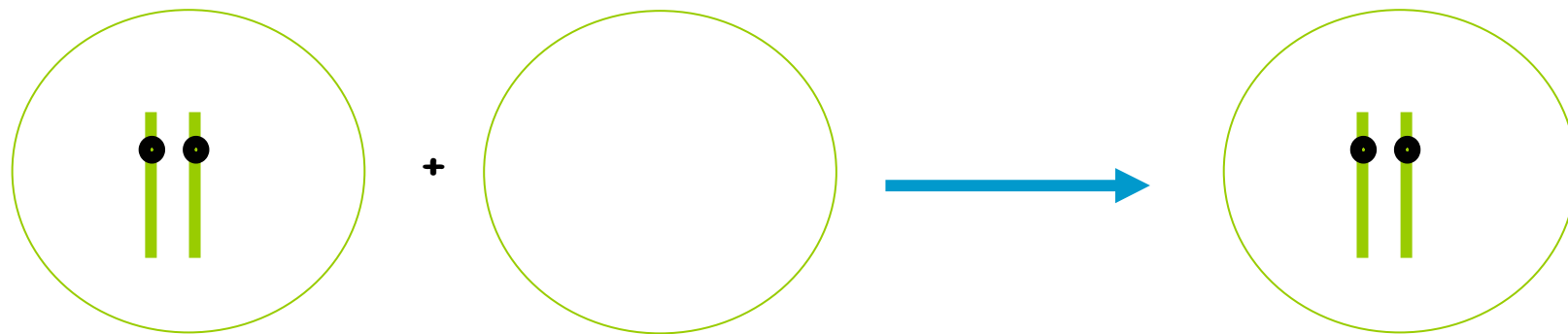
Mécanismes

1-La complémentation gamétique

Fécondation d'un gamète disomique (à 24 chr.) pour une paire chromosomique donnée, par un gamète nullosomique (à 22 chromosomes) pour la même paire chromosomique

Mécanismes

-La complémentation gamétique



GAMETES

ZYGOTE

disomique

nullosomique

DUP

Mécanismes

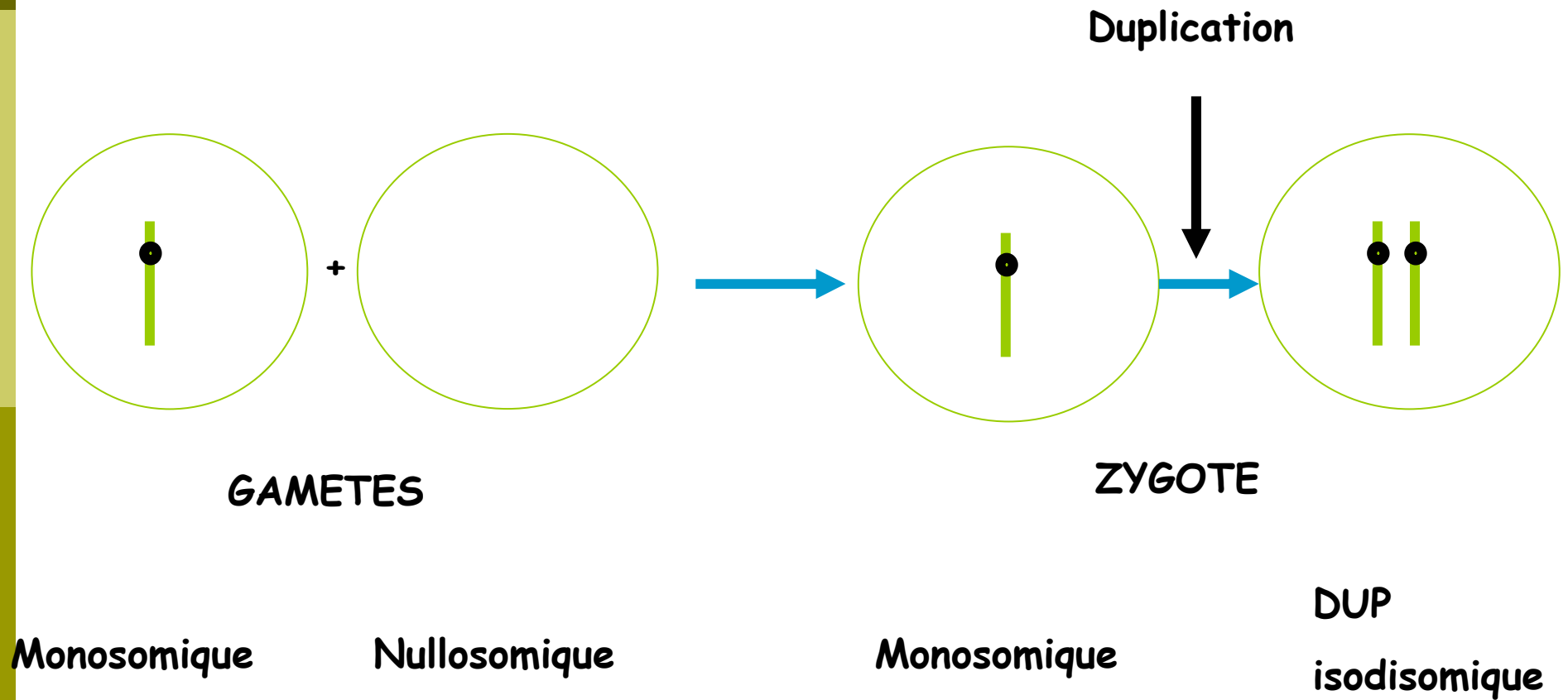
2-La duplication d'une monosomie

La fécondation d'un gamète monosomique normal à 23 chromosomes pour une paire chromosomique donnée par un gamète nullosomique à 22 chromosomes pour la paire considérée → formation d'un zygote monosomique et donc non viable.

La duplication du chromosome présent en 1 seul exemplaire (correction de monosomie) assure la survie de ce zygote en instaurant une DUP qui sera toujours dans ce cas une isodisomie

Mécanismes

La duplication d'une monosomie



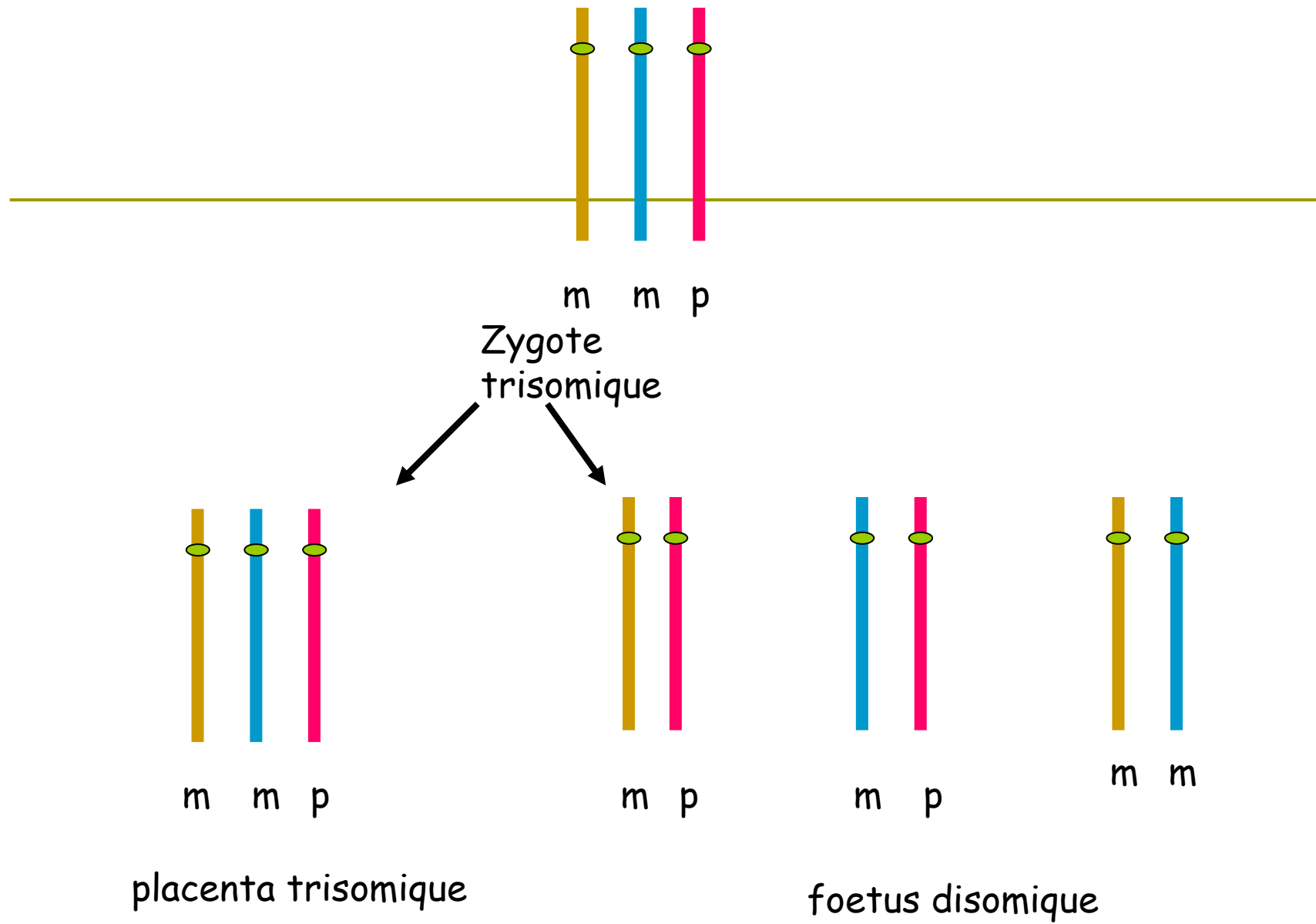
Mécanismes

3-La correction de trisomie

La fécondation d'un gamète disomique à 24 ch. pour une paire chromosomique donnée par un gamète monosomique à 23 ch. pour la paire considérée entraîne la formation d'un zygote trisomique.

La perte d'un des éléments de la trisomie (correction de trisomie ou "trisomy rescue") par non disjonction mitotique ou par retard de migration à l'anaphase restaure la disomie.

Si la correction se fait au hasard, dans un tiers des cas c'est le ch. issu du gamète monosomique normal qui est intéressé et il en résulte alors une disomie uni parentale.



Correction de trisomie: dans 1/3 des cas, la correction fait apparaître une DUP

Mécanismes

Si la correction de trisomie ne se fait pas au 1er clivage du zygote trisomique mais un peu plus tardivement dans le développement, la lignée trisomique persiste dans le placenta, donnant une mosaïque confinée au placenta (MCP)

Les observations de mosaïque confinées au placenta faisant intervenir une correction de trisomie (post-zygotique) sont donc une source privilégiée d'étude des disomies uniparentales et de leurs conséquences

Conséquences des DUP

Des DUP ont été décrites pour presque tous les chromosomes.

Les conséquences phénotypiques sont de différents types.

1-Pas de conséquence phénotypique → DUP 13 ou 22 mat, DUP 21 pat.

2-DUP et maladies autosomiques récessives

3-DUP et anomalies du développement pré-ou postnatal

3-1.DUP 15q11q13

3-2.DUP 11 pat

3-3.DUP 7 mat

3-4.DUP 6 pat

3-5.DUP 14 mat

Conséquences des DUP

2-DUP et maladies autosomiques récessives

1 parent porteur d'une mutation d'un gène → isodisomie enfant → expression de la m.a.r.

Les 1ers cas de DUP ont été décrits chez des enfants atteints de mucoviscidose et présentant un retard de croissance.

L'analyse des marqueurs moléculaires avait montré que ces enfants avaient reçu 2 fois le même ch.7 maternel porteur d'une mutation dans le gène de la mucoviscidose.

Depuis ces 1ères observations, de nombreuses autres ont été rapportées.



→ Soupçonner une DUP :

*lors de l'apparition d'une mar chez un enfant alors que seul un des parents est hétérozygote pour la mutation

*lors de l'association à la mar de symptômes inhabituels (retard croissance, troubles du dvpt)

Conséquences des DUP

3-DUP et anomalies du développement pré-ou postnatal

3-1.DUP 15q11q13

→PWS et AS

Gènes: UBE3A et SNRPN → soumis à empreinte

Sujet normal: expression SNRPN pat

expression UBE3A mat

DUP 15 →mat→PWS (20 à 25% de tous les PWS)

→pat→ AS (<5% de tous les AS)

Conséquences des DUP

3-2.DUP 11 pat

→10% des sd de Beckwith-Wiedemann

→2 gènes majeurs soumis à empreinte contraire sont situés sur ce segment chromosomique

→IGF2: gène de croissance ne s'exprimant que sur le ch.pat

→H19: gène suppresseur de tumeur, expression mat

→Si DUP pat→surexpression du gène IGF2→ macrosomie

→Perte expression H19→ apparition de tumeurs

Conséquences des DUP

3-3. DUP 7 mat

→RC pré- et postnatal

→10% des sd de Silver-Russell (RCIU, petite taille postnatale, dysmorphie faciale avec visage triangulaire)

→Des gènes soumis à empreinte ont été localisés sur le ch 7: GRB10 en 7p (expression mat.)

Conséquences des DUP

3-4.DUP 6 pat

- Diabète transitoire néonatal (DNNT) (1/500 000)
- RCIU sévère, hyperglycémie néonatale, difficultés à la déglutition
- Régression diabète spontanée dans les 1ers mois de la vie
- Étio: surexpression d'un gène localisé en 6q, gène d'expression pat;
- 2 gènes identifiés: ZAC: gène suppresseur de tumeur et HYMAI

Conséquences des DUP

3-5.DUP 14 mat

+++sujets porteurs de t(13;14) ou (14;14) ou encore (14;21).

Le tableau clinique est extrêmement variable, allant d'un phénotype quasi normal à un phénotype PWS like.

Les signes les + fréquents : RCIU et RC postnatal, hypotrophie néonatale, des mains et des pieds petits et une puberté précoce

Pas de retard dvpt ou léger

CONCLUSION

Les DUP → homozygotie pour les gènes récessifs intervenant dans la croissance

→ou altération de l'expression de gènes soumis à empreinte

→ retentissement sur la croissance

Cependant, actuellement, la recherche d'une DUP en cas de retard de croissance pré- et/ou postnatal n'est prometteuse que dans certaines circonstances:

*Lorsqu'il existe une MCP ou une translocation robertsonienne apparemment équilibrée;

*En cas d'émergence d'une mar alors que seul un des parents est porteur hétérozygote d'une mutation d'un gène récessif

*Lorsque existent, associés au RC, les signes caractéristiques évoquant une DUP des ch. 6, 7, 14 ou 15.