

## I. Gènes précoces

### • Gène **DAX1**

- ↗ Porté par le chromosome X (simple chez ♂, double chez ♀)
- ↗ Code pour un facteur de transcription
- ↗ Actif quand il est double → Chez la femme
- ↗ Permet la détermination ovarienne (puisque en double XX)

PATHO : 46 XY avec duplication de DAX1 → double => Phénotype féminin

### • Gène **WT1**

PATHO : Mutation WT1 → Blocage de l'expression de de SRY et donc de la futur production d'AMH => Phénotype féminin et Tumeurs rénales (3 syndromes possibles)

- Syndrome de Denys-Drash => Phénotype féminin + sclérose glomérulaire focale + tumeurs rénale
- Syndrome WAGR => Phénotype féminin + aniridie +tumeurs rénale + retard mental modéré à sévère
- Syndrome de Frasier => Phénotype féminin + syndrome néphrotique

### • Gène **SF1**

PATHO : Mutation SF1 → Absence de formation de la gonade et des surrénales => Phénotype féminin et insuffisance surrénales

## II. Gènes de la différenciation testiculaire

### • Gène **SRY** +++++

- ↗ Bras court du chromosome Y
- ↗ Code pour un facteur de transcription
- ↗ Permet la cascade de différenciation testiculaire (conditionne l'expression de SOX9)
- ⇒ INDISPENSABLE

PATHO : 46 XY avec mutation de SRY → **Syndrome de Swyer (dysgénésie gonadique mixte)** => Phénotype féminin avec OGI + OGE féminin + Gonades non développées sous forme de bandelettes fibreuses  
46 XX avec SRY (translocation) → gonade se différenciera dans le sens masculin => Phénotype masculin avec SRY et testicules

### • Gène **SOX9**

- ↗ Activé par SRY
- ↗ Permet la différenciation des cellules de Sertoli (AMH et spermatogénèse)

PATHO : Mutation SOX9 => Phénotype féminin avec dysplasie campomélique voir vrai nanisme  
Duplication chez 46,XX => Phénotype masculin

### III. Gènes de la différenciation ovarienne

/ ! \ La différenciation ovarienne n'a pas lieu seulement par l'absence du gène SRY / ! \

- **Gène WNT4**

- ↳ Code pour une protéine membranaire qui permet l'activation des gènes WNT4 dépendants++
- ↳ Empêche la dégradation de la  $\beta$ -caténine avec le gène RSPO1 qui la stabilise
- ↳ Promoteur de la différenciation des canaux de Muller
- ↳ Rôle dans la maintenance ovarienne et folliculaire
- ↳ Suppresseur de la différenciation masculine ++

PATHO : Inactivation WNT4 => insuffisance ovarienne précoce et absence d'utérus

- **Gène FOXL2 ++**

- ↳ Porté par le Chromosome 3
- ↳ Code pour un facteur de transcription
- ↳ Marqueur le plus précoce de différenciation ovarienne
- ↳ Participe à la maturation et la maintenance des réserves folliculaires ovariennes
- ↳ Inhibe l'expression de SOX9 +++
- ↳ **Acteur majeur et indispensable à la différenciation ovarienne ++**

PATHO : Mutation de FOXL2 (rare, autosomique dominante) → **Syndrome BPES** => anomalies oculaires (blépharophimosis) et insuffisance ovariennes

- Type 1 => Anomalies oculaires + insuffisance ovarienne précoce
- Type 2 => Anomalies oculaires isolée

- **Gène RSPO1**

- ↳ Indispensable à la différenciation ovarienne
- ↳ Permet de stabiliser la  $\beta$ -caténine (synergique avec WNT4)
- ↳ Ne joue aucun rôle dans la différenciation testiculaire

PATHO : Inactivation de RSPO1 → **Réversion sexuelle phénotypique** => détermination testiculaire avec masculinisation des OGI et OGE et absence de dérivés mullérien (mutation de RSPO1 inactive FOXL2 qui ne bloque plus SOX9)