

Les Maladies à triplets répétés instables

- * *Découverte*
- * *Caractéristiques génétiques*
- * *Mécanismes d'instabilité*
- * *Mécanismes moléculaires*
- * *Les modèles*

1991 —————> **1998**

1991: Syndrome de l'X fragile (FRA XA)

Type I: (CAG)
Maladies Neurodégénératives:

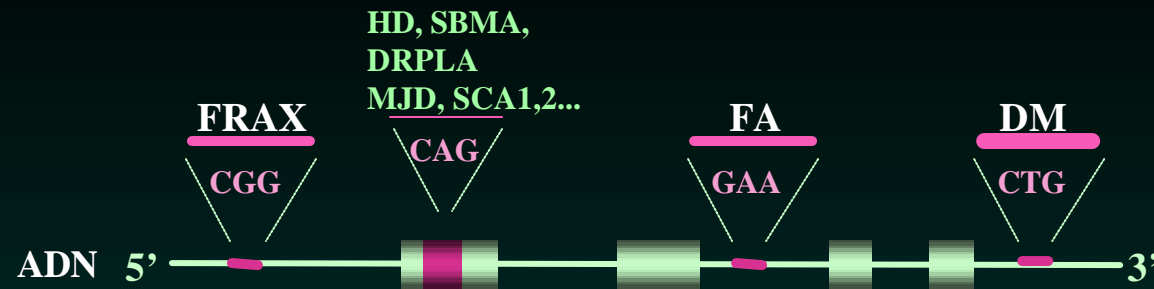
HD
SBMA
DRPLA
MJD
SCA1, SCA2, SCA6, SCA7

Type II:
(CGG, CTG, GAA)

FRAXA
DM
FA
FRAXE
FRAXF, FRA16, FRA11B

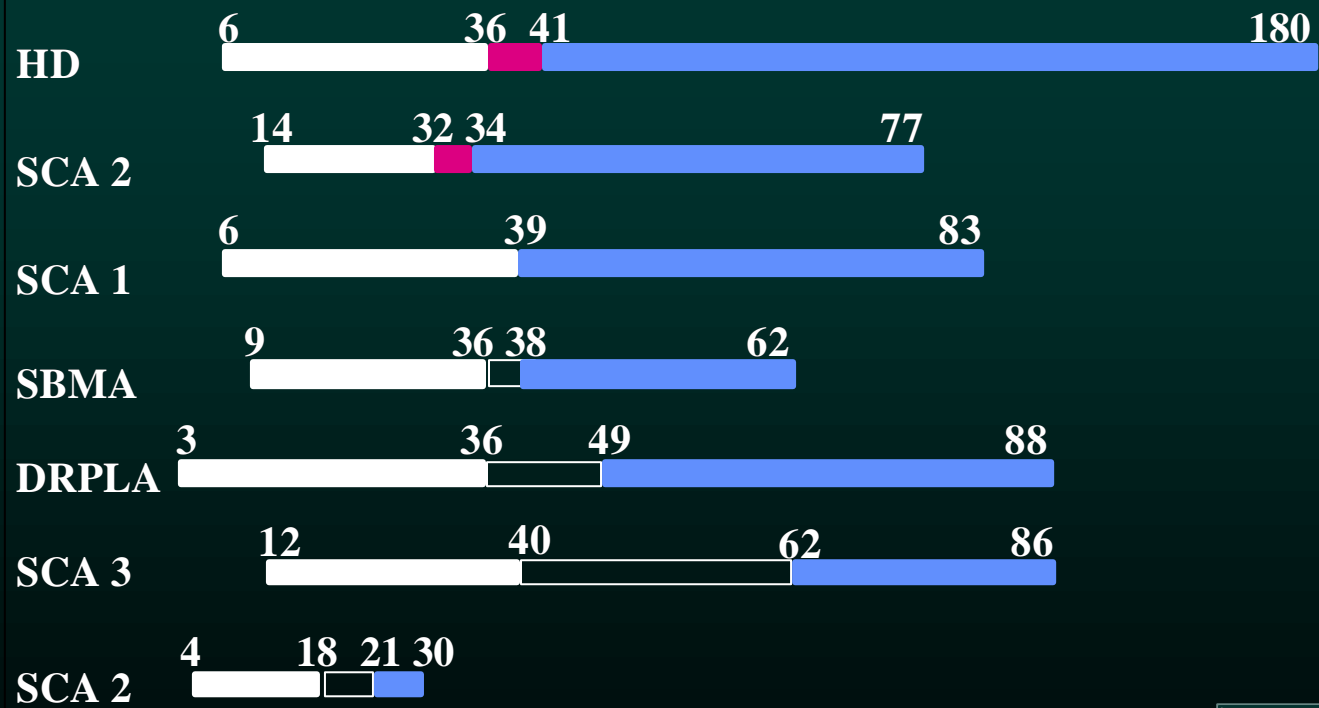
Epilepsie myoclonique progressive
Schizophrénie, psychose maniaco-dépressive ..??
Leucémies familiales?

Caractéristiques génétiques



- *Normaux: 5 à 40 - Pathologiques: >40 jusqu'à 180 type I
>1000 type II
- *Anticipation
- *Instabilité intergénérationnelle
- *Instabilité somatique
- *Biais de transmission

Allèles normaux/allèles mutés



Mécanismes d'instabilité

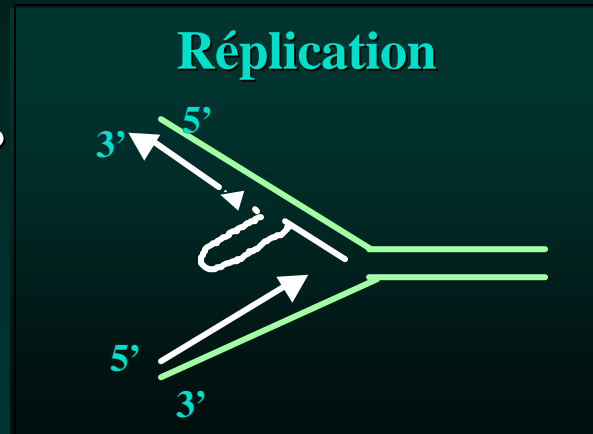
Longueur

Pureté

Séquences flanquantes?

Biais parental < 100, sexe et age
prézygotique et/ou postzygotique?

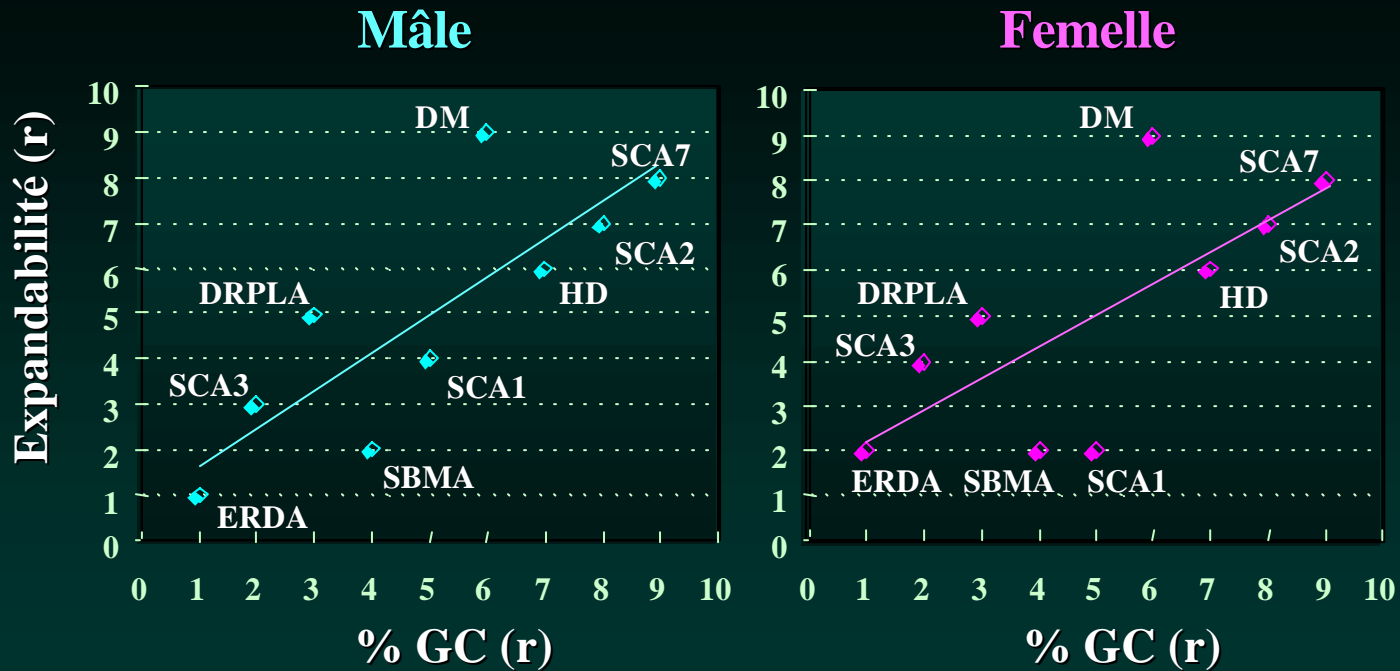
boucles d'ADN?



Dérapiage?

Réparation de l'ADN?

Séquences Flanquantes

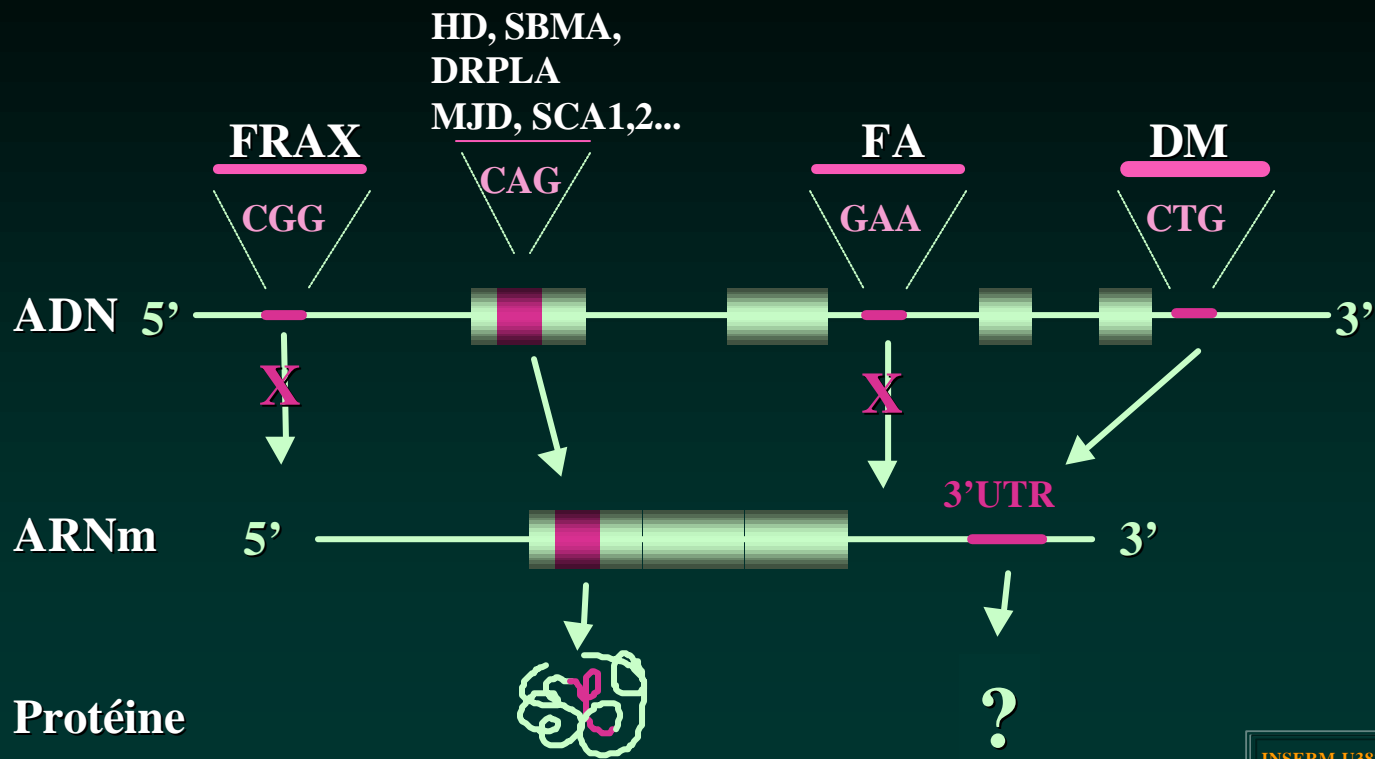


Brock et al, 1999

Richesse en GC-Ilots CpG

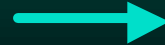
INSERM U383

Mécanismes moléculaires



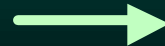
Modèles animaux

* Modèles d'instabilité



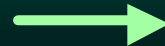
ADNc_{AR,HD,SCA1}
+
(CAG)_{44,45,82}

Pas d'instabilité



DMPK:
45 kb + (CTG) 55
3'UTR + (CTG)160
HD: 5'+exon1+ (CAG)150

Instabilité



DMPK:
45 kb + (CTG) 320
SBMA, DRPLA..

Instabilité

Modèles animaux

* *Modèles pathologiques*

Invalidation (K.O.) :



Fmr1 (FRAXA)

Dmpk (DM)

Huntingtin (HD)

Transgénèse :



Exon1 HD + 150 CAG (HD)

SCA1 + 82 CAG (SCA1)

3' MJD + 79CAG(MJD)

DMPK+ 320 CTG (DM)

Remplacement (K. I.)



Hdh + 48, 90, 109 CAG

Dystrophie myotonique de Steinert (DM)

- *Caratéristiques cliniques*
- * Caractéristiques génétiques*
- * Les modèles*

Dystrophie Myotonique de Steinert

DM : 1/8000

Dominance

Expressivité variable

Anticipation

Forme adulte

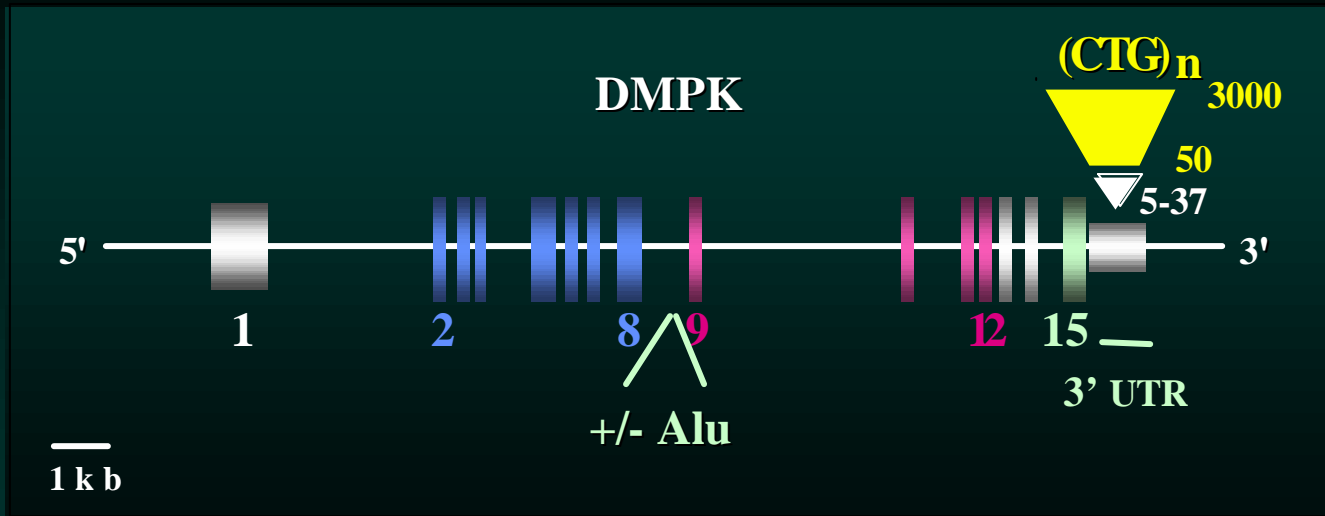
cataracte
myotonie
faiblesse musculaire
ptosis
atteinte cardiaque
comportement
hyperinsulinisme
calvitie
hypogonadisme



Forme congénitale

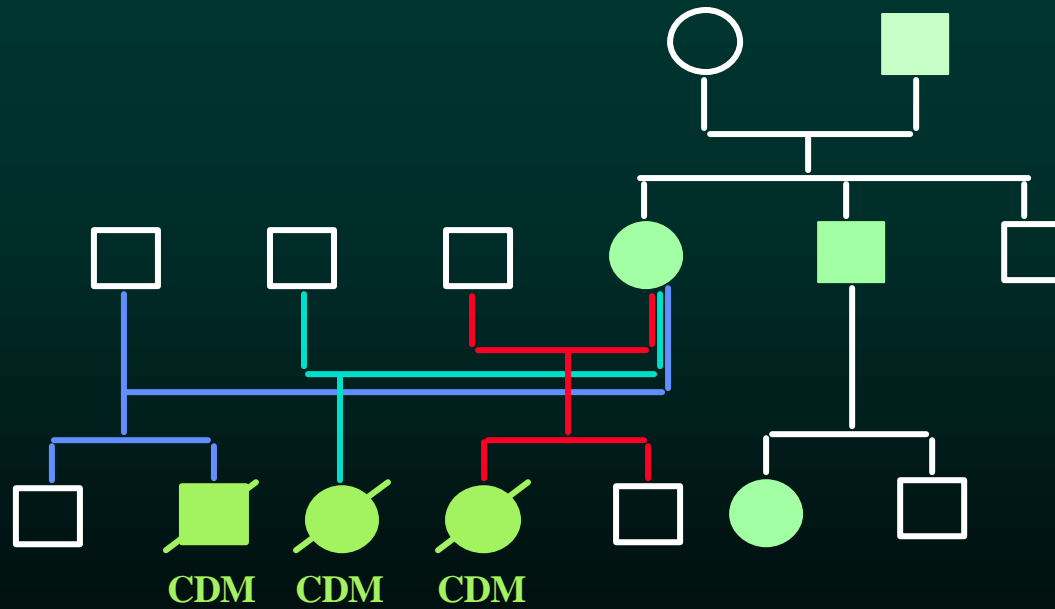
hydramnios
détresse respiratoire
hypotonie
succion, déglutition
mortalité périnatale
retard psychomoteur

Un triplet très instable

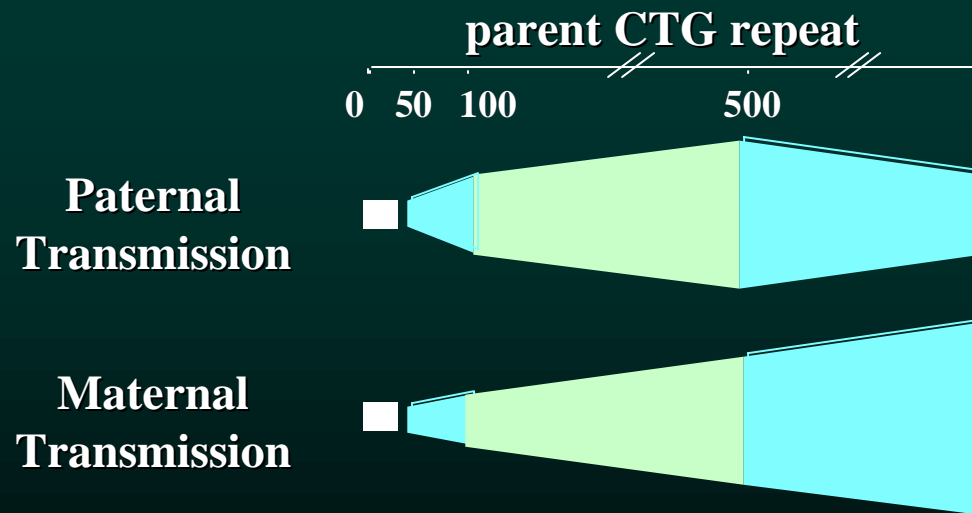


Instabilité intergénérationnelle
Instabilité somatique
Mécanisme (s) ?

Enigme des formes congénitales



DM: Intergenerational CTG instability

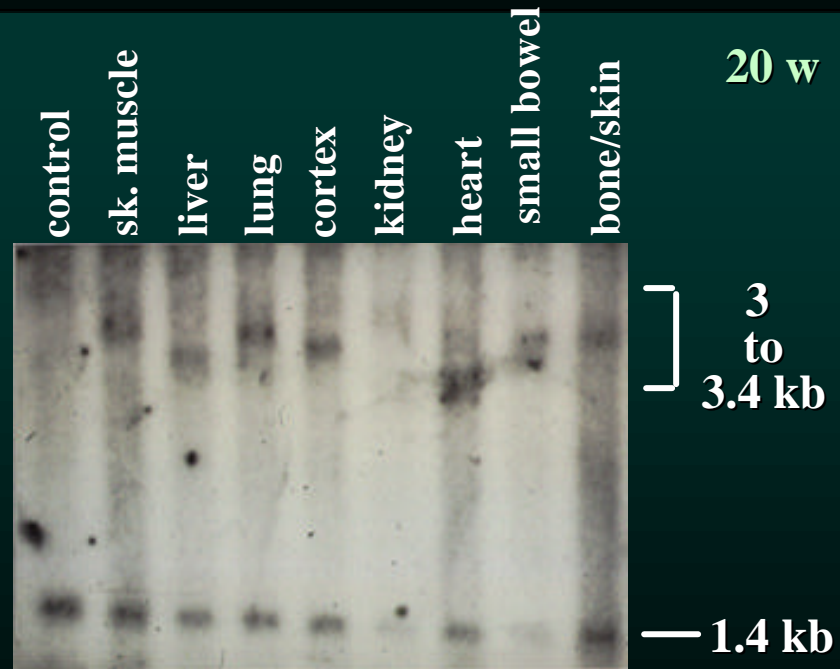


** Size- and sex- dependent*

DM: Somatic CTG instability

* *1st Wave*

Lavedan et al, 1993

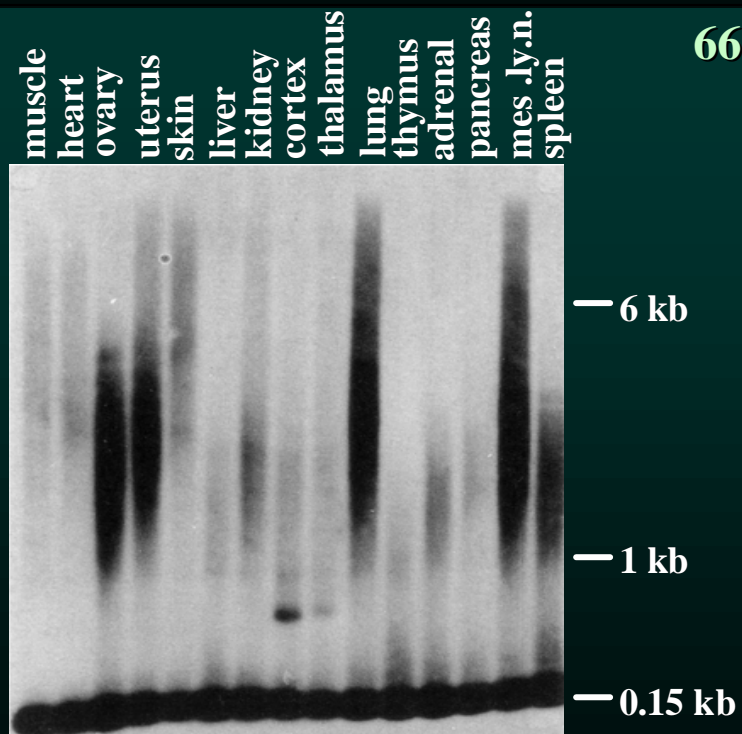


13-16 weeks of gestation

DM: Somatic CTG instability

* 2nd Wave

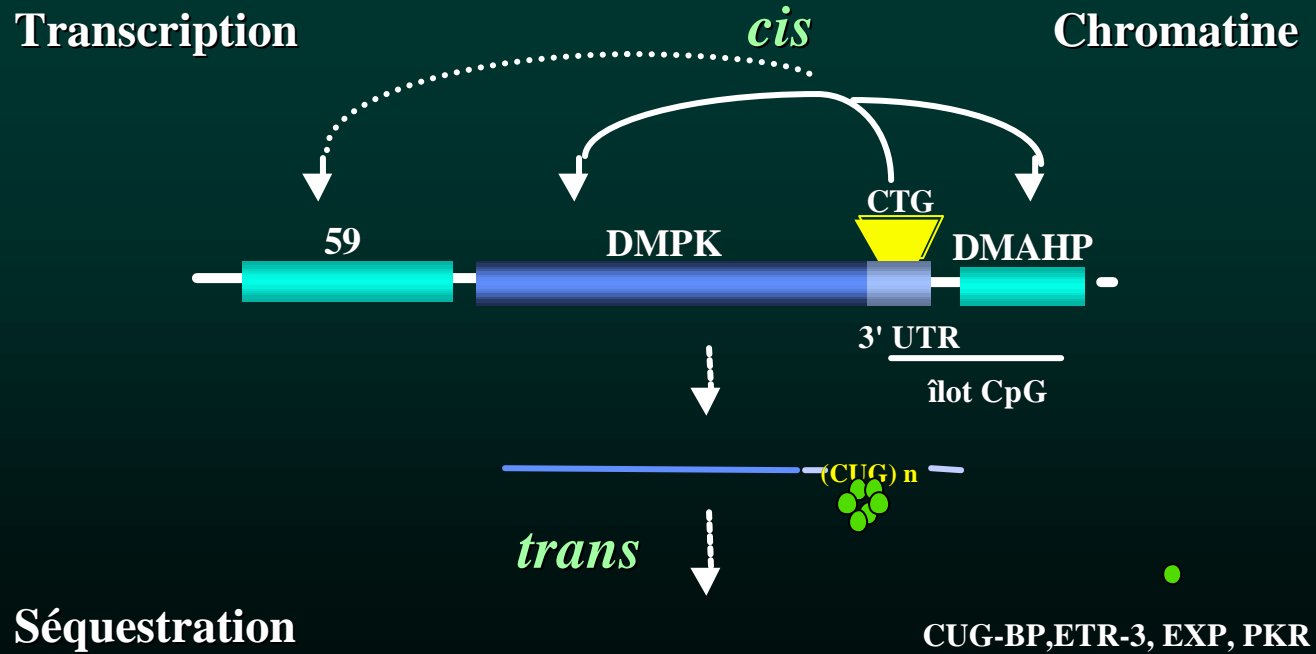
Jansen et al, 1994



Throughout life

INSERM U383

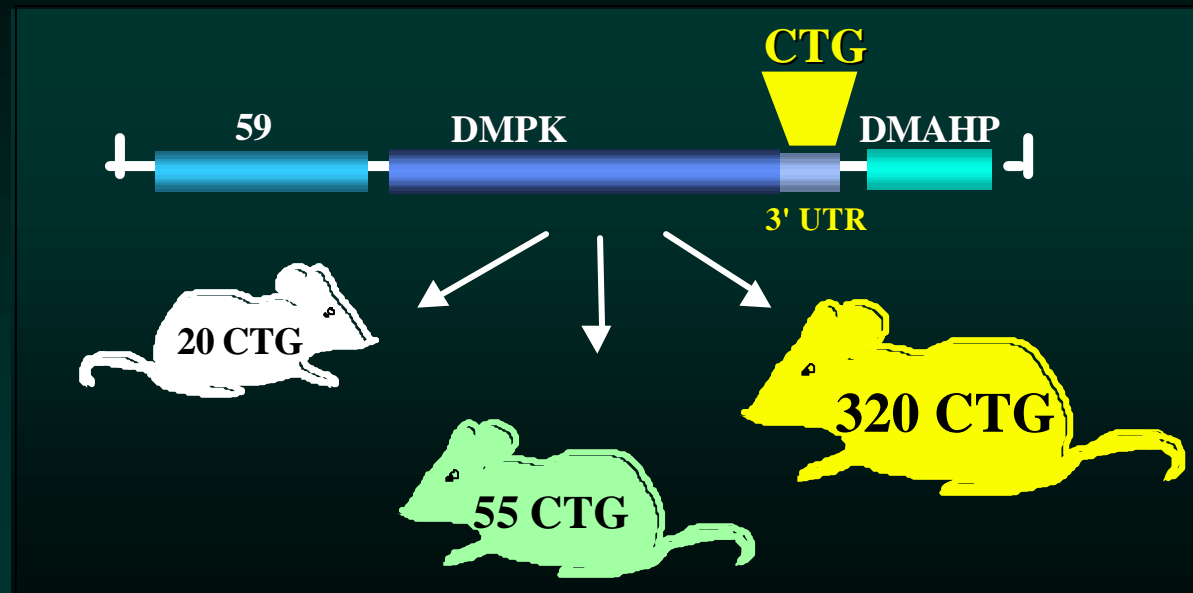
DM : Plusieurs mécanismes en cause



gènes impliqués ?

Modèles “tri-géniques”

* *instabilité* * *expression* * *phénotype*

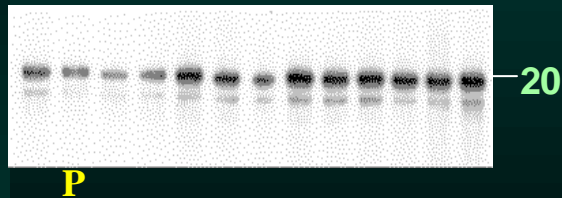


45 kb : *Contexte chromatinien humain*

1- Instabilité intergénérationnelle

* **DM 20**

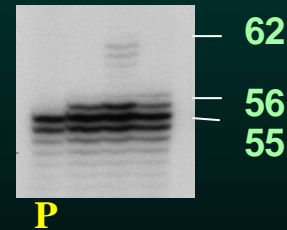
2 lignées
180 descendants
5 générations



0%

* **DM 55**

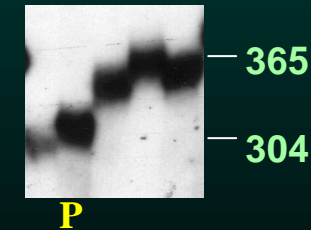
7 lignées
230 descendants
5 générations



7%

* **DM 320**

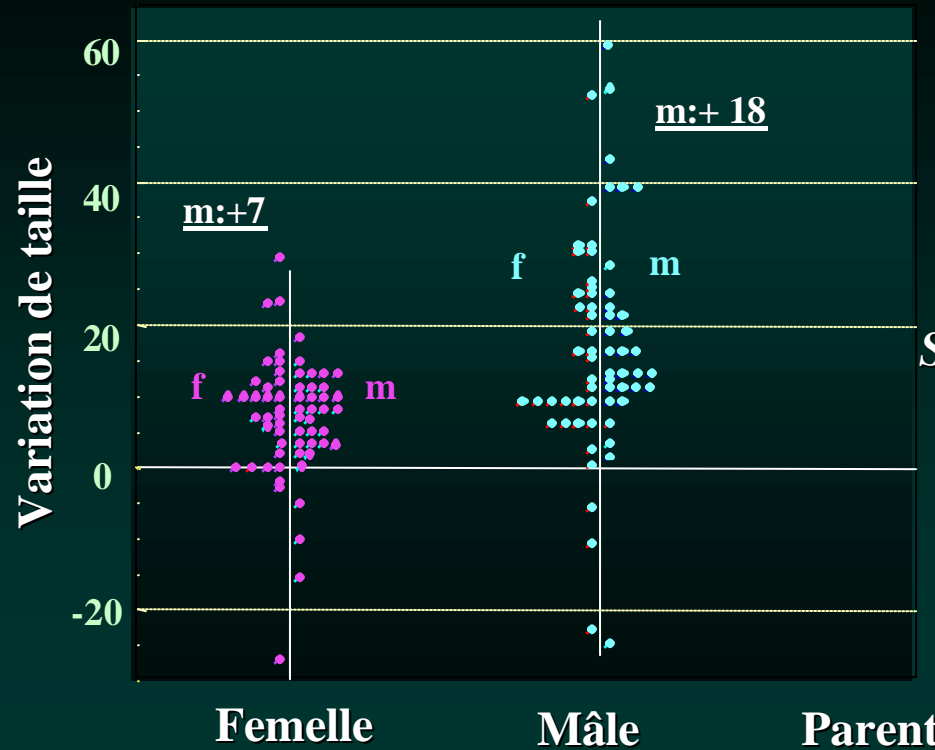
3 lignées
190 descendants
5 générations



95%
88% ↗ 7% ↘

Proportionnelle à la taille des CTG

DM 320: Influence du sexe-1

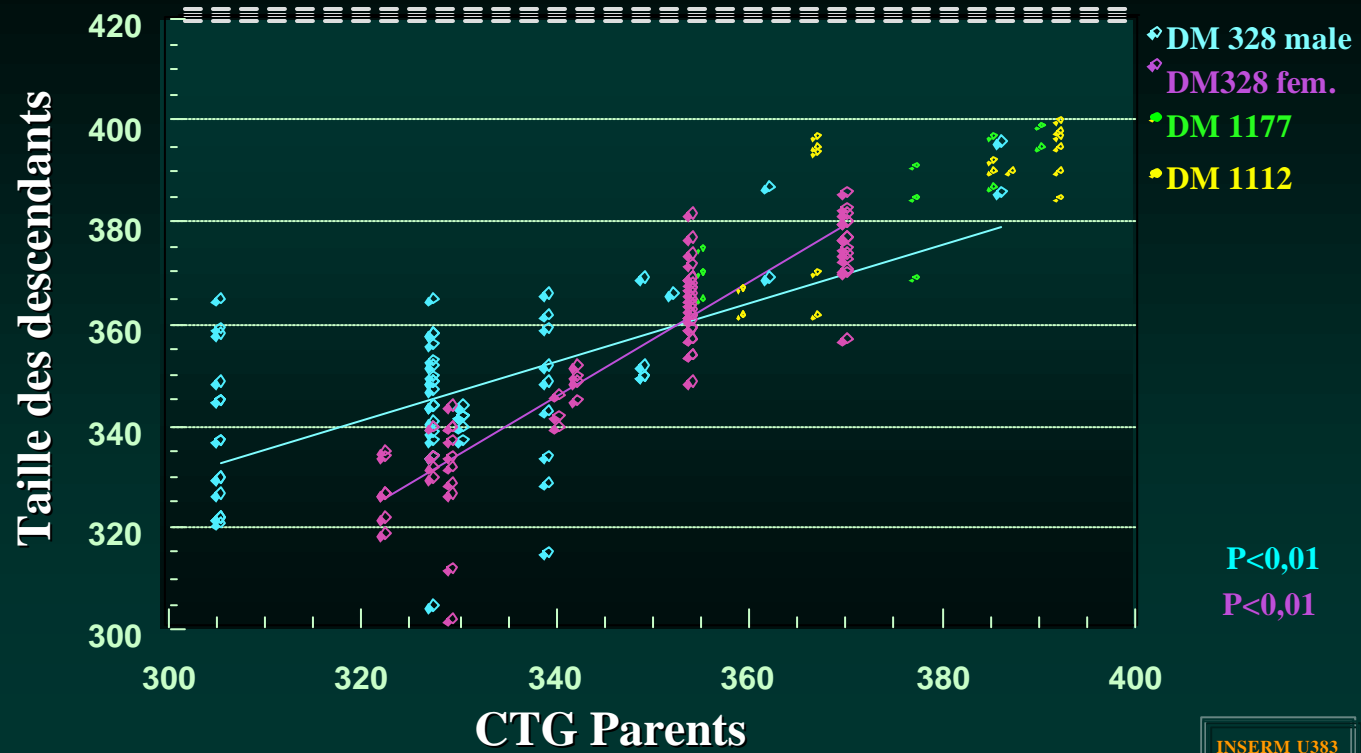


Expansions: 88%

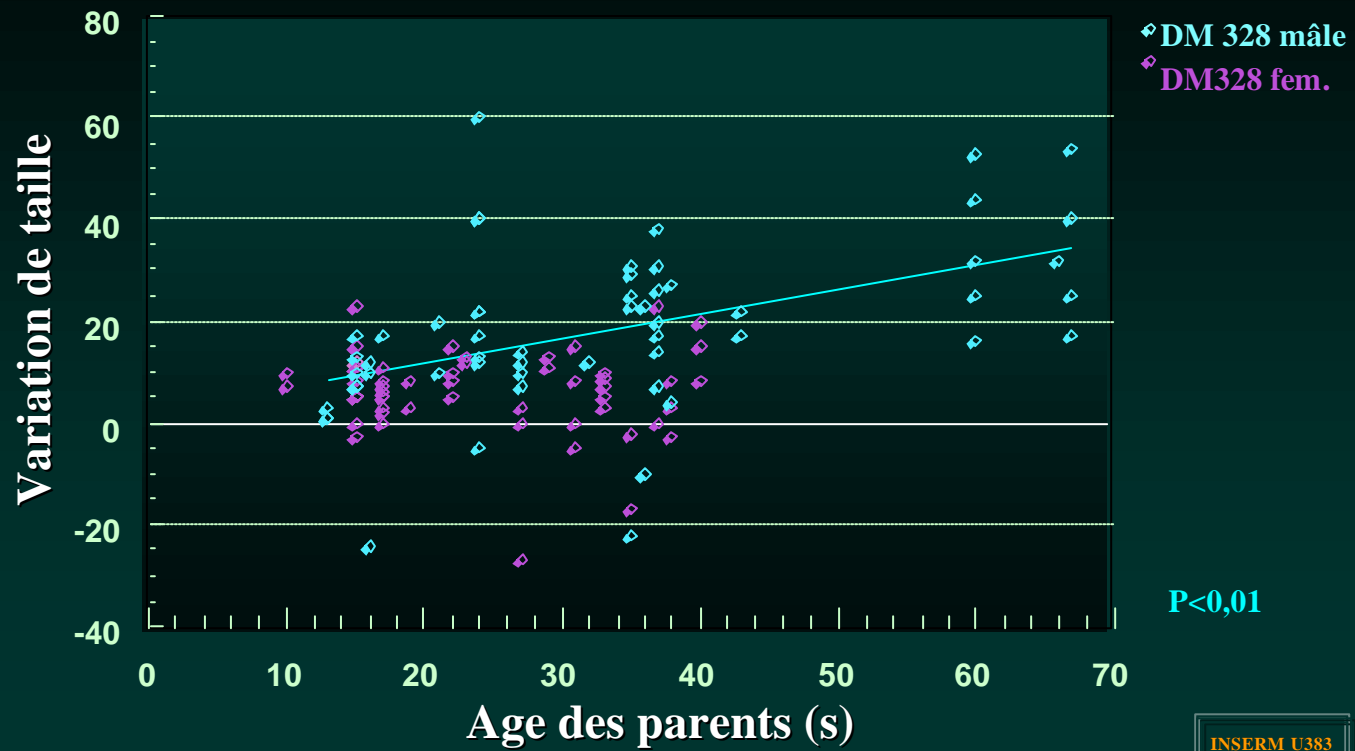
Sans variation: 5%

Contractions: 7%

DM 320: Influence de la taille



DM 320: Influence de l'âge

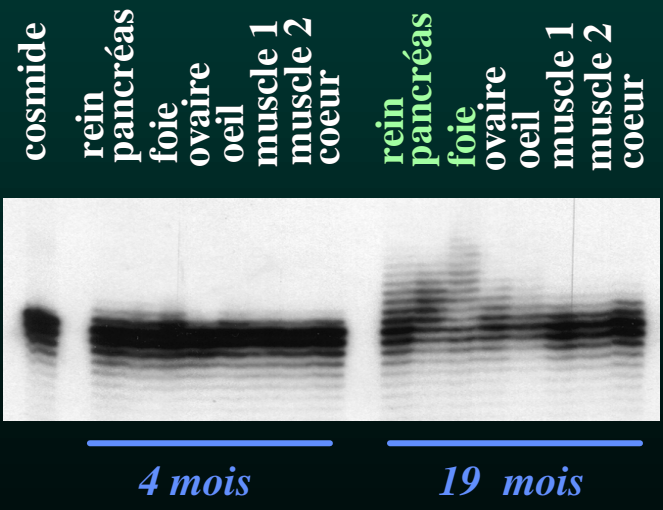


2 - Instabilité somatique

* DM20

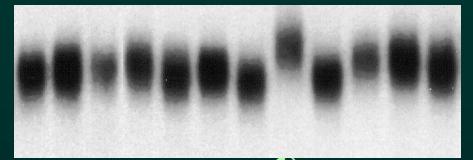
Pas d'instabilité somatique

* DM55



* DM320

* 1 mois



* 19 mois



Tissu-spécifique, augmente avec l'âge

Instabilité Intergénérationnelle

Instabilité	Homme	Souris T.
Biais vers expansion	+	+
Seuil	+	+
Taille-dépendante	+	+
Sexe-dépendante	+	+
Age-dépendante	?	+ (mâle)
Saut	+	?

Systeme de réparation ? Seuil?

Instabilité somatique

Instabilité	Homme	Souris T.
Taille-dépendante	+	+
Biais vers expansion	+	+
Age-dépendante	+	+
1ère vague	+	-
2ème vague	+	+
Corrélation avec replication	-?	-
Corrélation avec transcription	?	-

Plusieurs mécanismes ?

« Facteurs d'instabilité »

Réplication-Réparation-Transcription

