



Transmission d'une délétion SHOX paternelle par recombinaison méiotique

Jérôme Vandebroucke

Introduction

3 études familiales

Délétion SHOX paternelle

Selon la famille, délétion sur X ou sur Y

Délétion transmise soit chez les garçons soit chez les filles

Quel est le mécanisme qui conduit à cette disparité de transmission ?

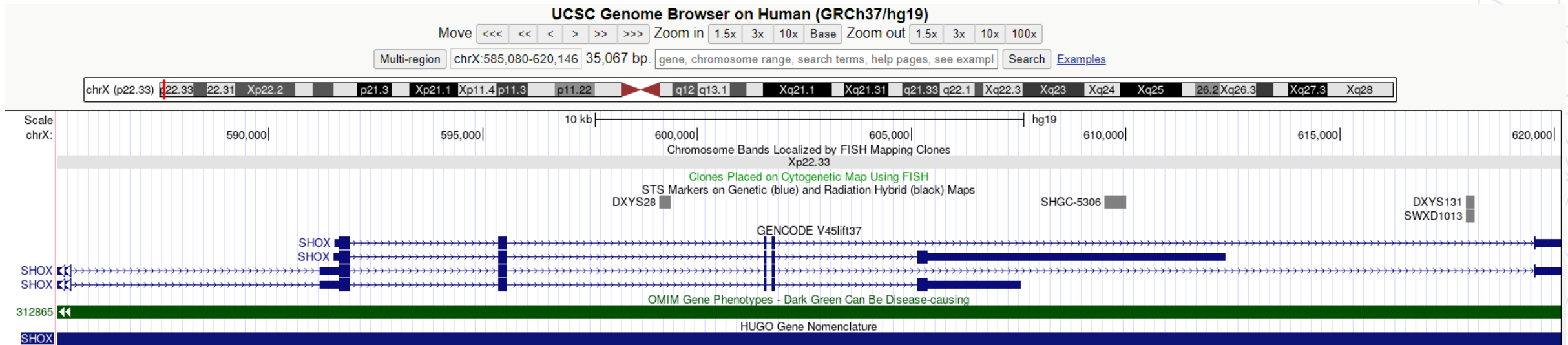
Le gène SHOX - Localisation

SHORT STATURE HOMEBOX

Environ 35000 paires de bases

2 copies

♀ : Xp22.33

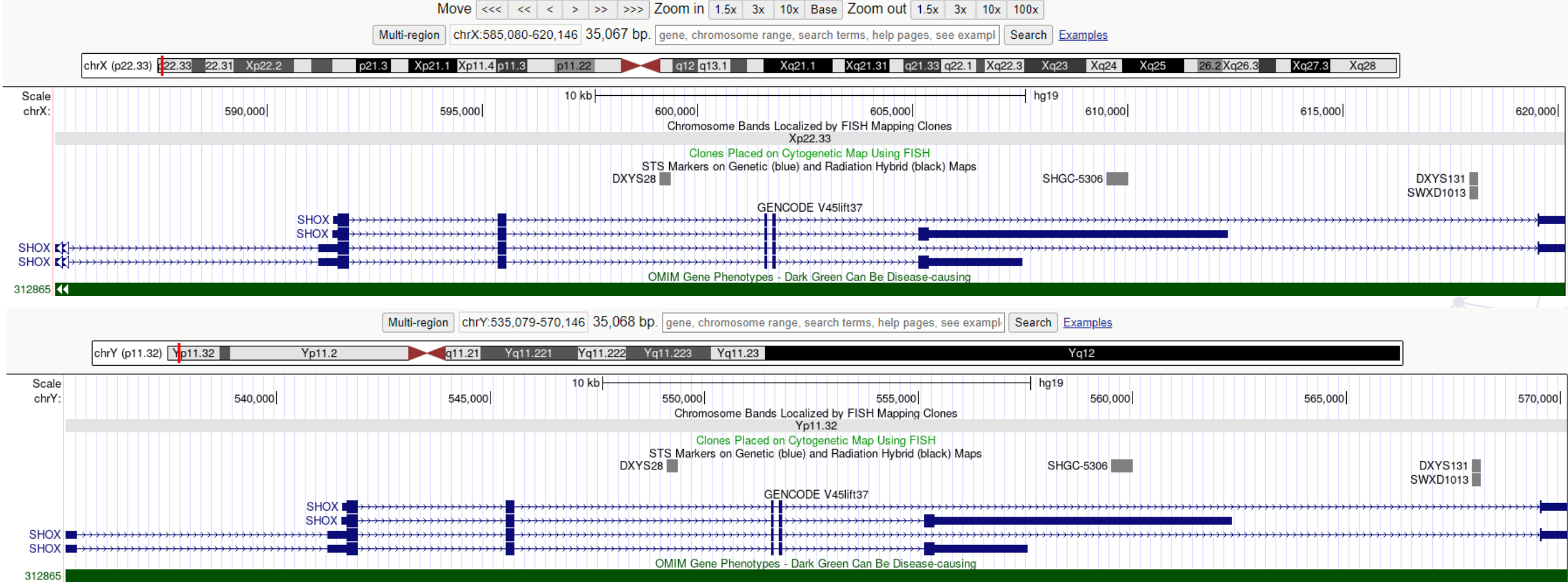


(image : UCSC)

Le gène SHOX - Localisation

♂ : Xp22.33 et Yp11.32

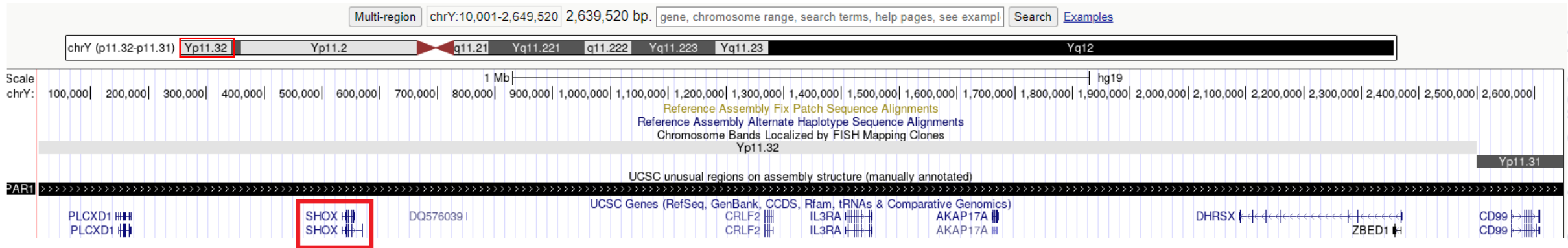
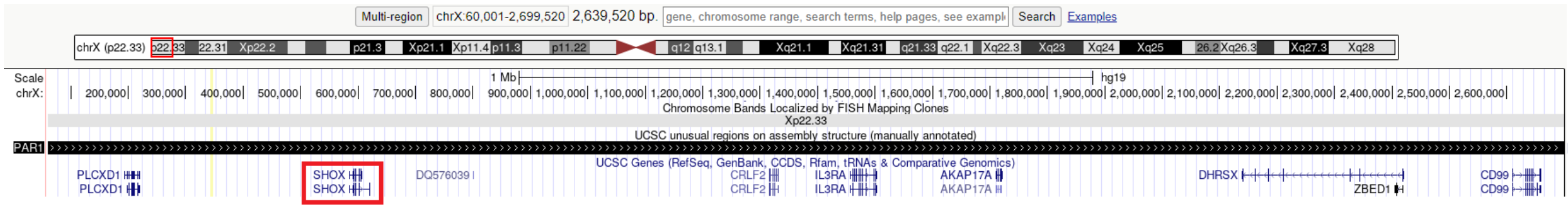
UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19)



(images : UCSC)

Le gène SHOX - Localisation

SHOX situé dans la région PAR1 des chromosomes X et Y



(images : UCSC)

Le gène SHOX - Pathologies

Des mutations ou délétions hétérozygotes de SHOX

(ou des régions activatrices avant ou après SHOX)

peuvent provoquer :

Le gène SHOX - Pathologies

Petite taille isolée

Sans déformation osseuse
Intelligence normale

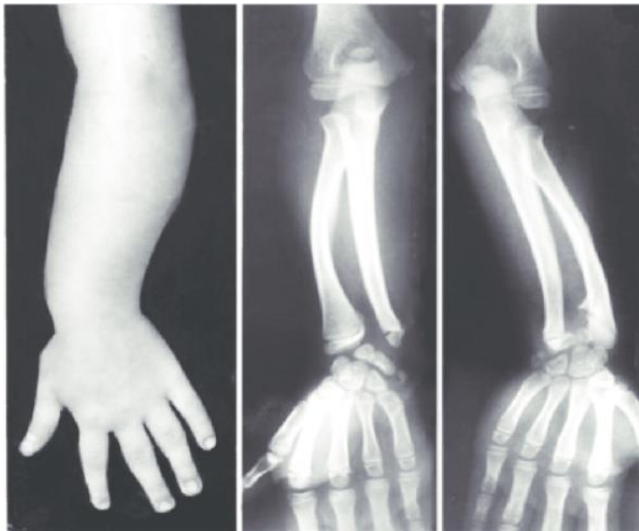
Le gène SHOX - Pathologies

Dyschondrostéose de Léri-Weill (LWD)

Petite taille

Déformation des avant bras (radius et cubitus plus courts et arqués) ou malformation de Madelung

Intelligence normale



(image : [researchgate.net/Stefano-Stagi](https://www.researchgate.net/publication/312511111))



(images : sante.orthodz.com)

Le gène SHOX - Pathologies

Dysplasie mésomélique de type Langer (LMD)

Cas particuliers : les deux copies de SHOX sont altérées

Petite taille

Déformations osseuses sévères

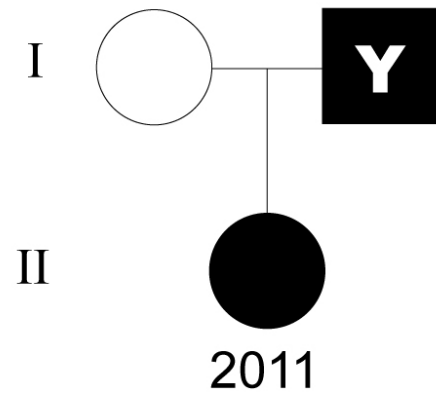
Intelligence normale



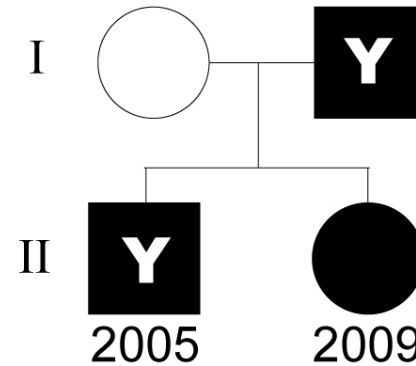
(images : acpa-achropuce.com)

Cas étudiés – Arbres généalogiques

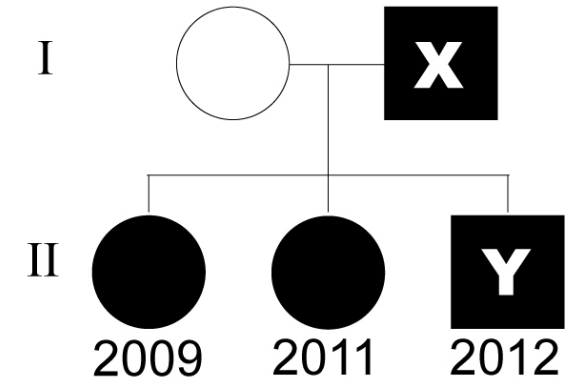
Famille T.



Famille F.



Famille D.



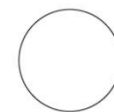
Légendes



♂ Sain



♂ délété



♀ Saine

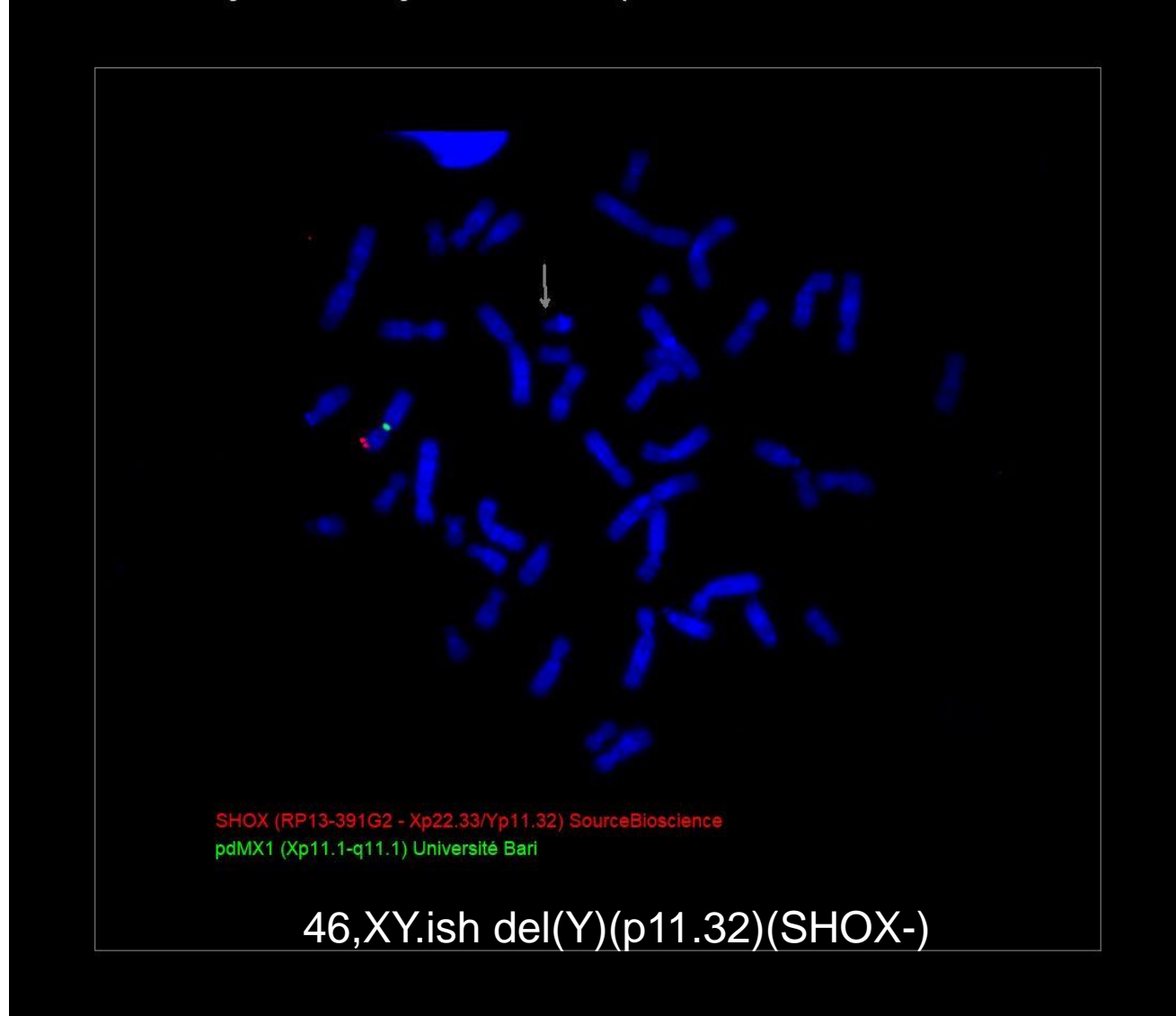


♀ délétée

I, II, ... Générations

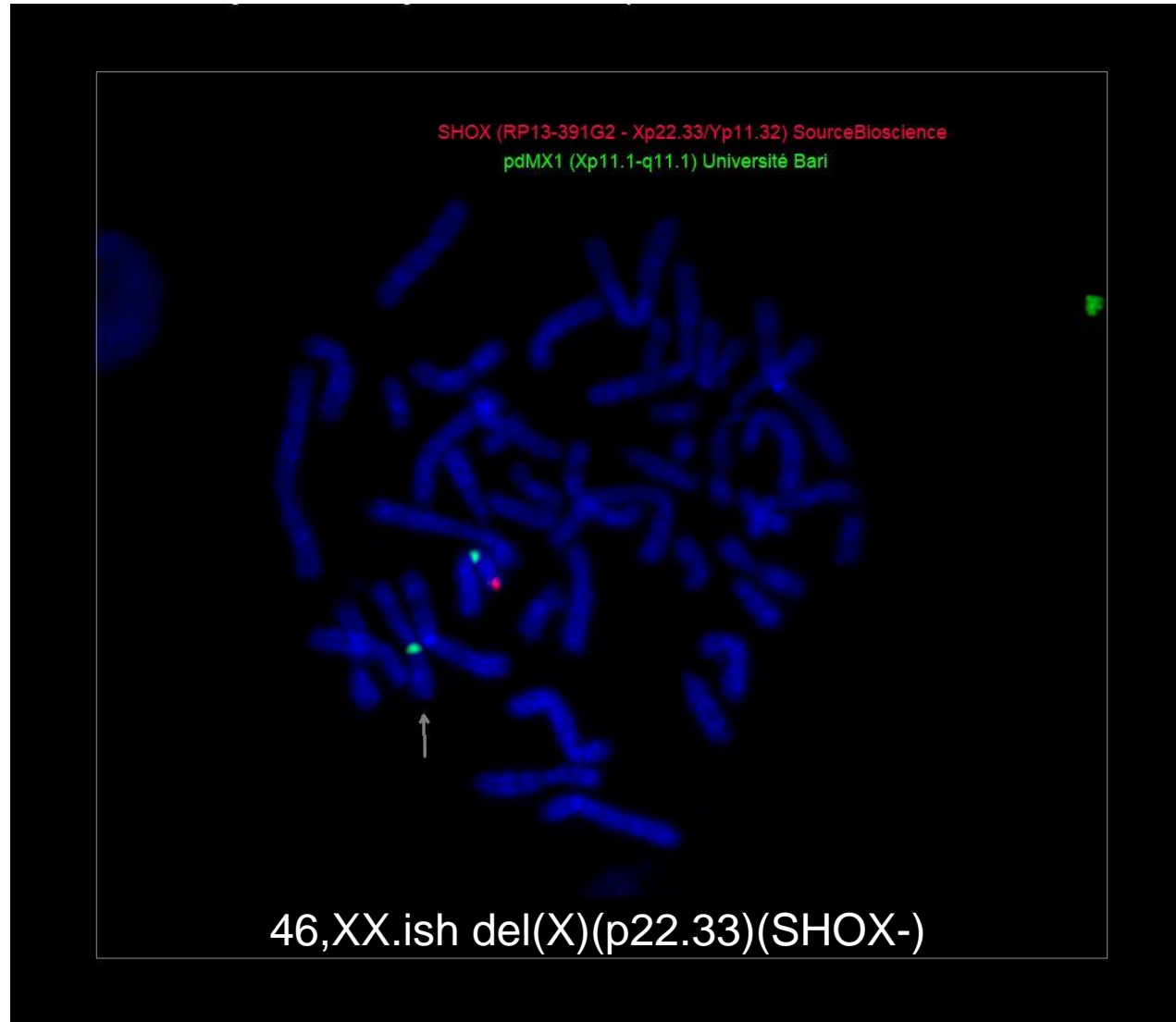
(images : compositions personnelles)

Cas étudiés – Images FISH



(image :
Eurofins Biomnis Paris, cytogénétique)

Cas étudiés – Images FISH



(image :
Eurofins Biomnis Paris, cytogénétique)

Cas étudiés – Images FISH



(image :
Eurofins Biomnis Paris, cytogénétique)

Rappels sur la méiose

S'effectue dans les cellules germinales pendant la gamétogénèse
Permet un brassage génétique (par crossing-over)

Double division cellulaire :

Méiose réductionnelle :

1 cellule - $2n$ chromosomes - 2 chromatides \longrightarrow 2 cellules - n chromosomes - 2 chromatides

Méiose équationnelle :

2 cellules - n chromosomes - 2 chromatides \longrightarrow 4 cellules - n chromosomes - 1 chromatide

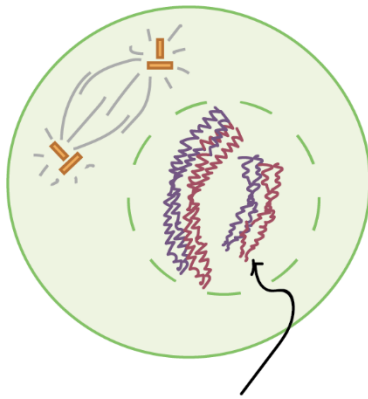
Gamètes

Méiose I

Le crossing-over (ou enjambement)

Prophase I

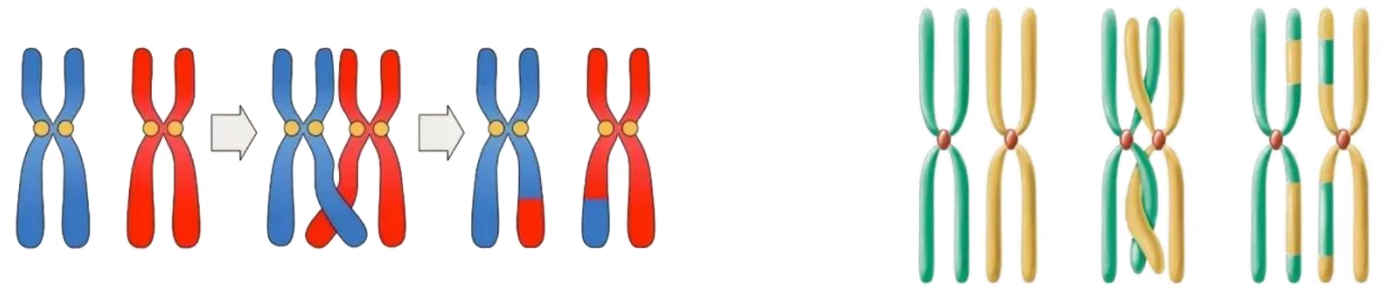
La cellule de départ est diploïde (2n)



Les chromosomes homologues s'apparient et échangent des fragments (le crossing over ou enjambement)

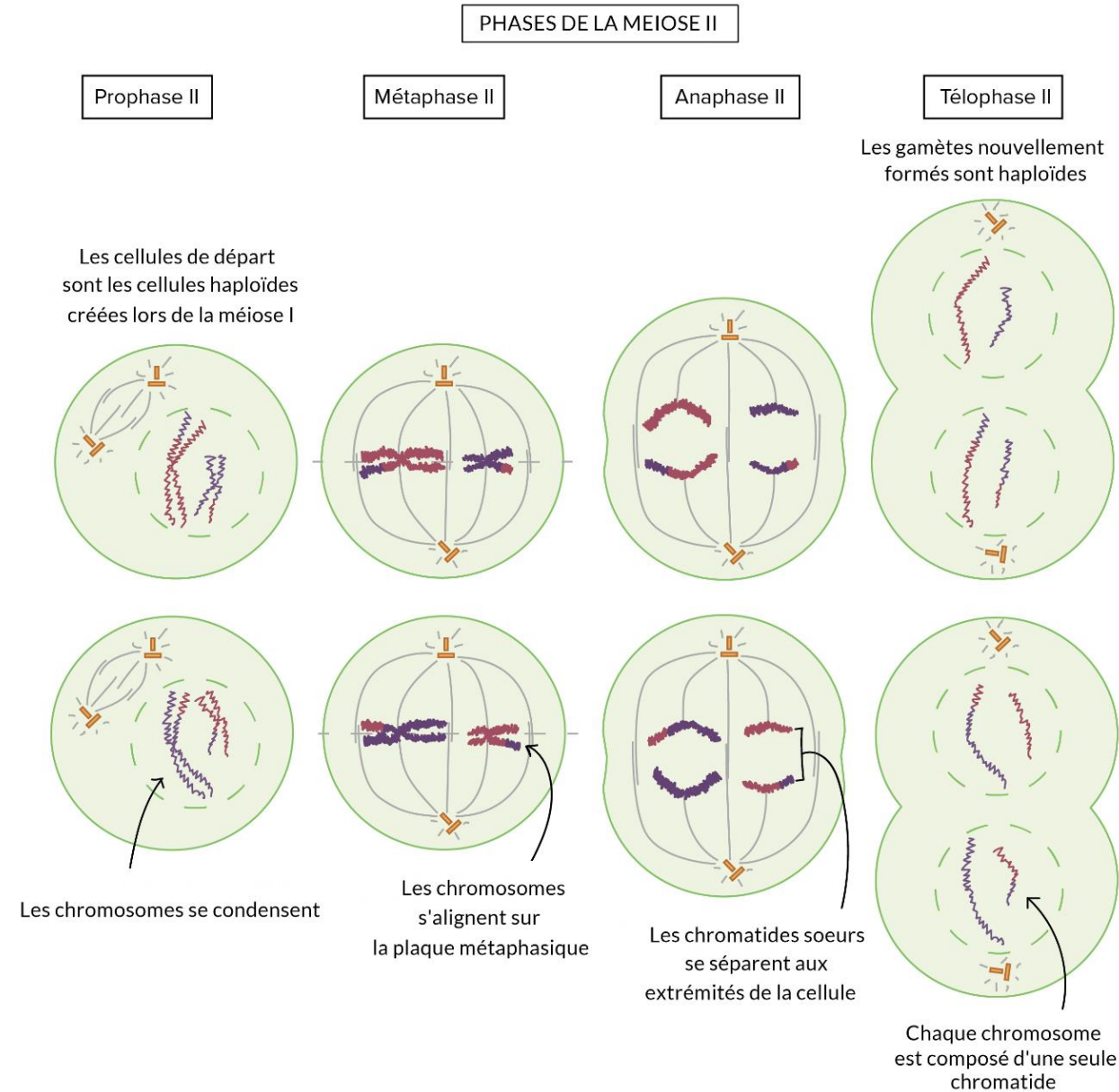
(image : [khanacademy.org](https://www.khanacademy.org))

S'effectue pendant la prophase 1
noyaux à l'état diploïde et chromosomes à 2 chromatides
Entre autosomes homologues
Permet le brassage génétique
Peut avoir lieu aux extrémités ou à l'intérieur des chromosomes



(images : [quora.com](https://www.quora.com))

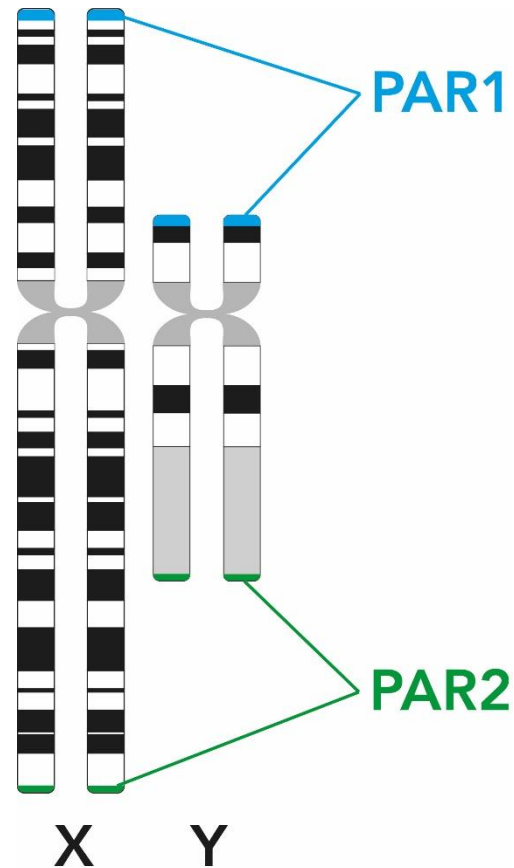
Méiose II



(image : [khanacademy.org](https://www.khanacademy.org))

Le crossing-over entre le X et le Y

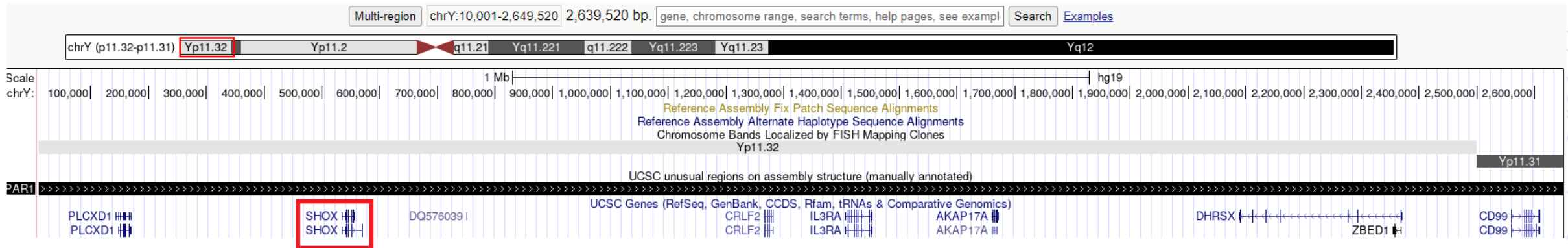
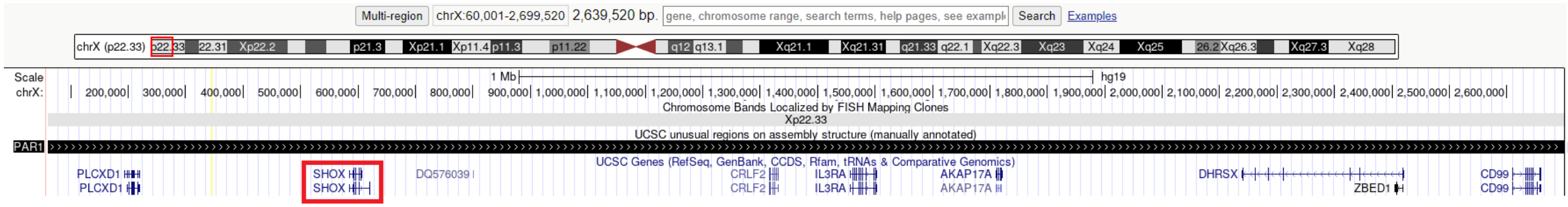
S'effectue entre les régions pseudo-autosomiques PAR1 et PAR2 pendant la spermatogénèse



(image : composition personnelle d'après ISCN)

Le crossing-over entre le X et le Y

PAR1 contient SHOX



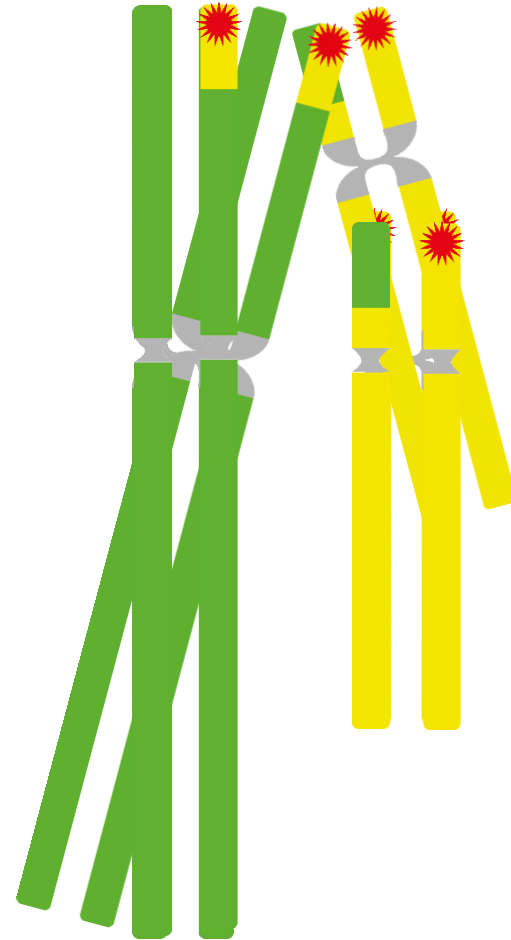
(images : UCSC)

Le crossing-over entre un X SHOX - et le Y



(image :
Eurofins Biomnis Paris, cytogénétique)

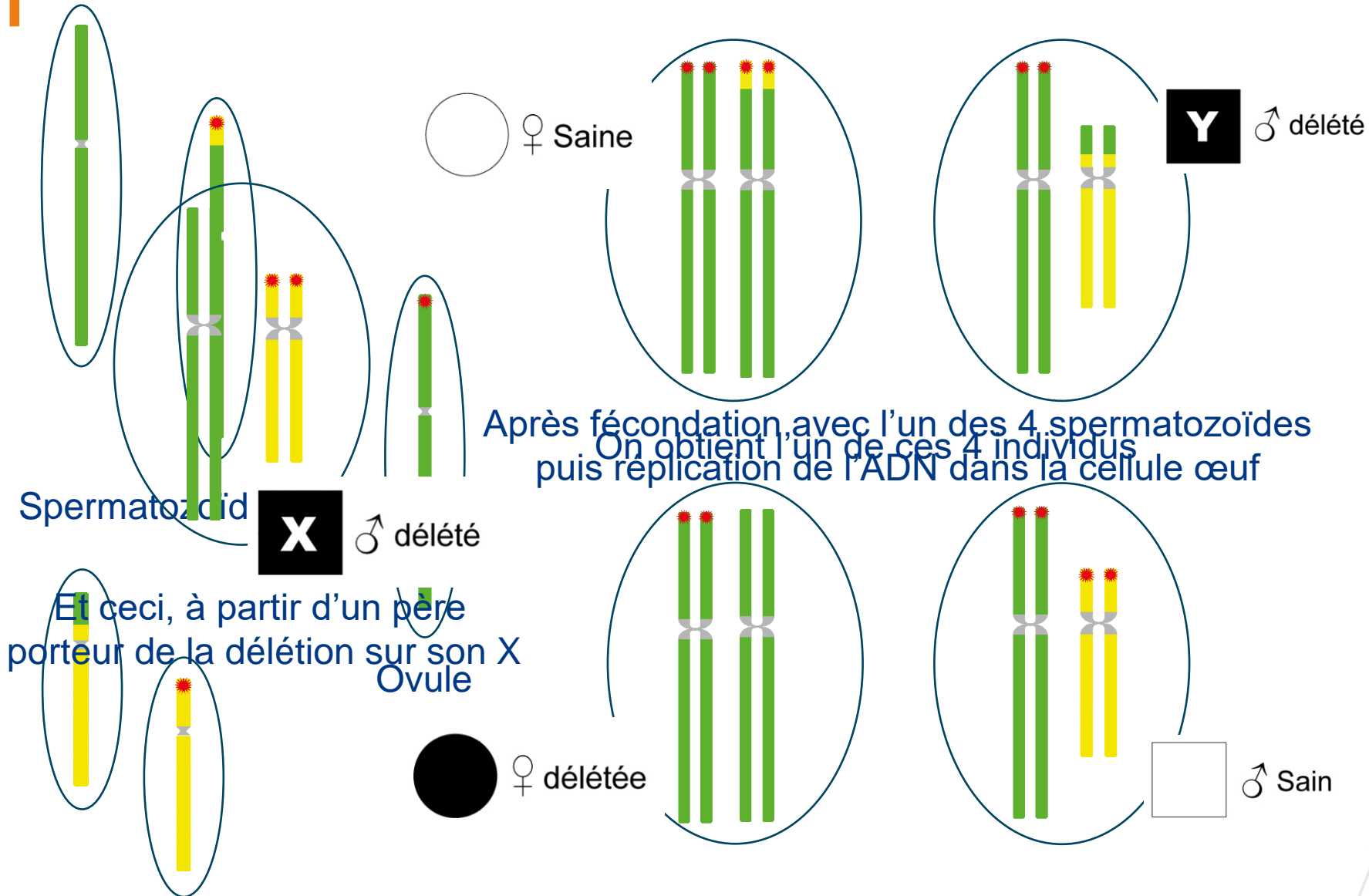
Mécanisme de la transmission



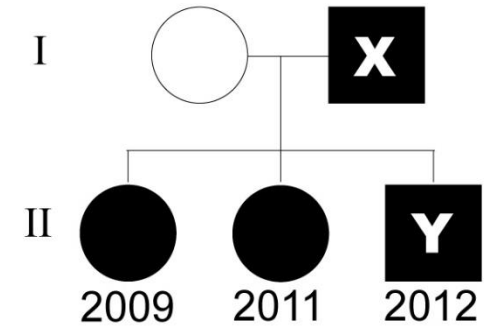
Fin de télophase 2
Fin de télophase 1
4 spermatozoides différents

(images : compositions personnelles)

Mécanisme de la transmission

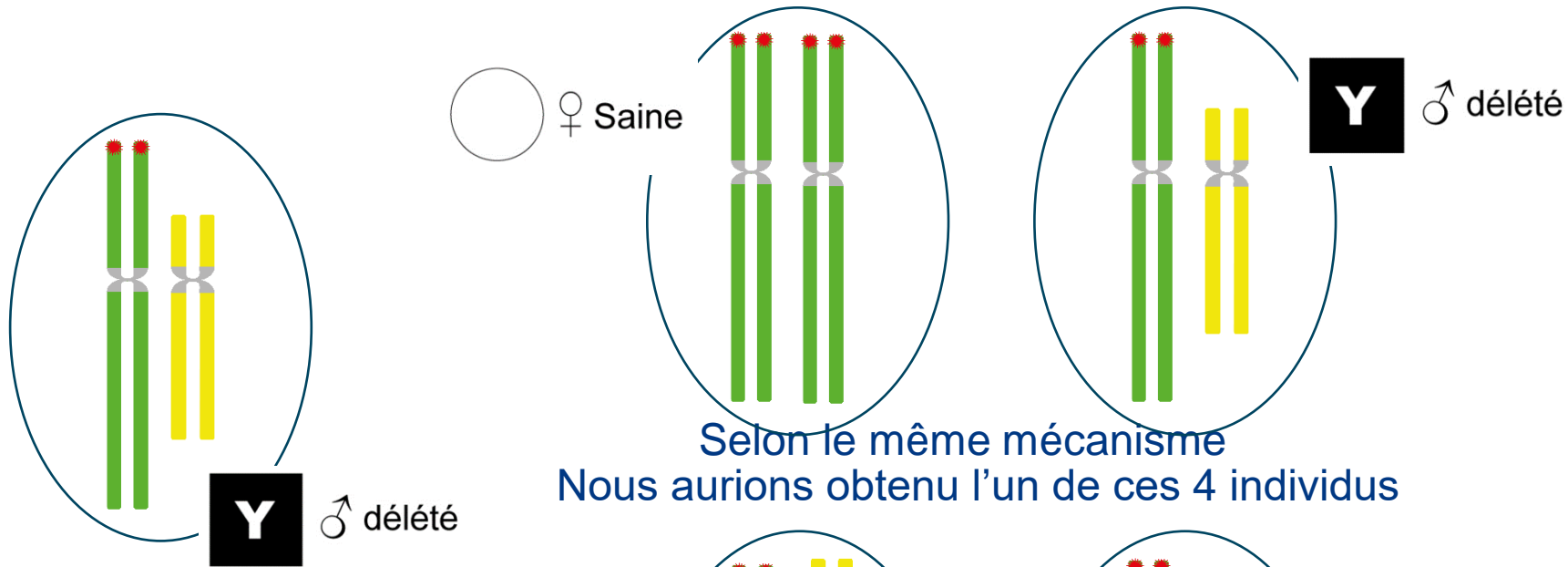


Famille D.



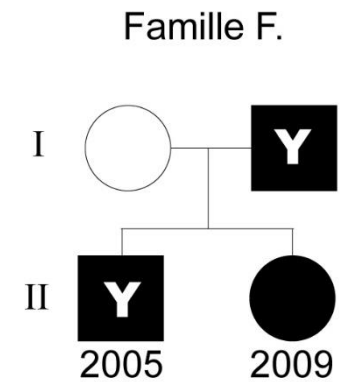
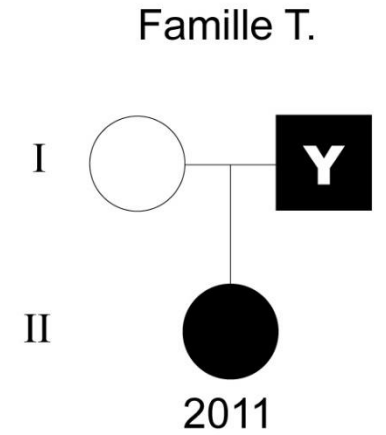
(images : compositions personnelles)

Mécanisme de la transmission



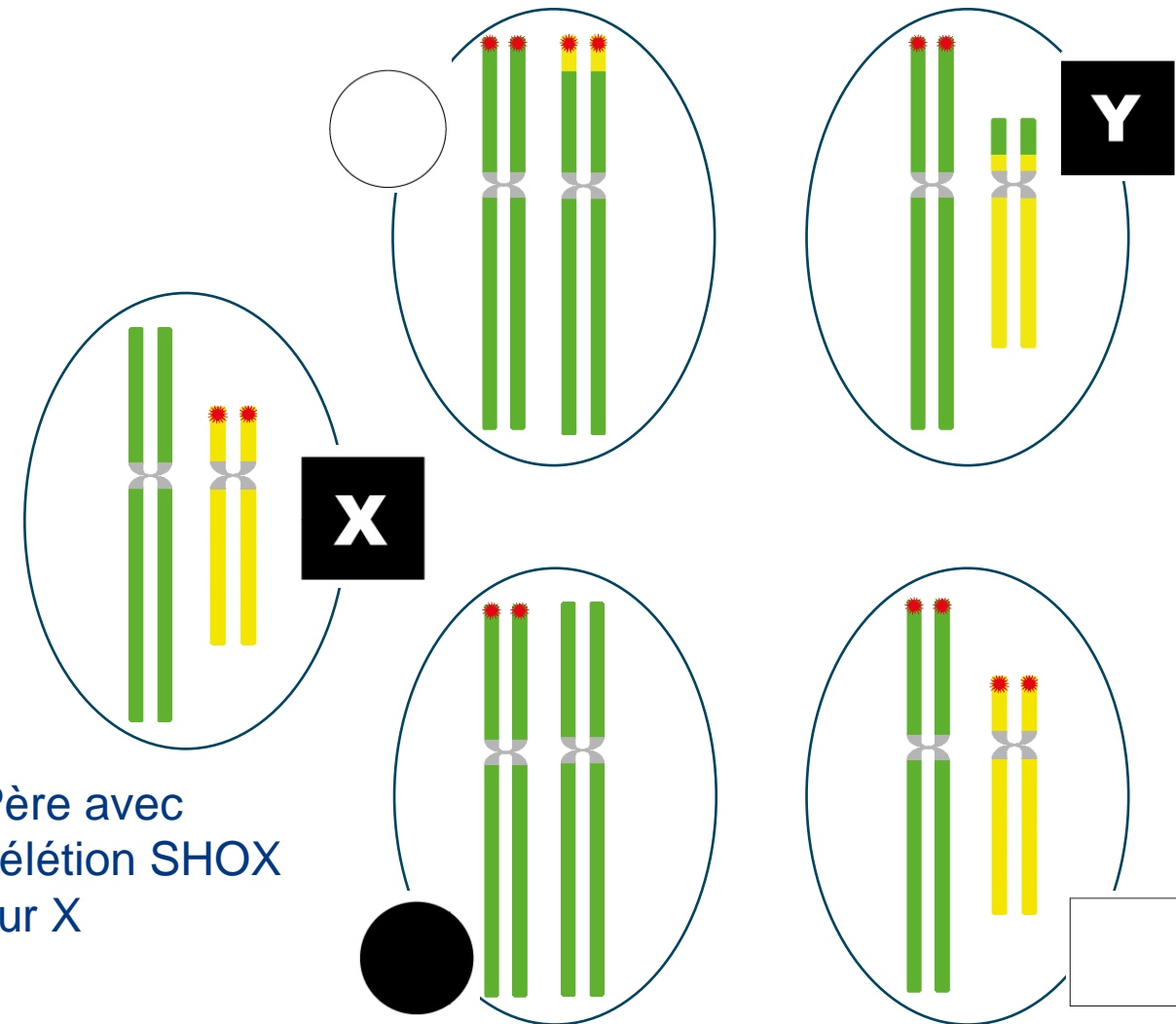
Selon le même mécanisme
Nous aurions obtenu l'un de ces 4 individus

Si le père est porteur
de la délétion sur son Y

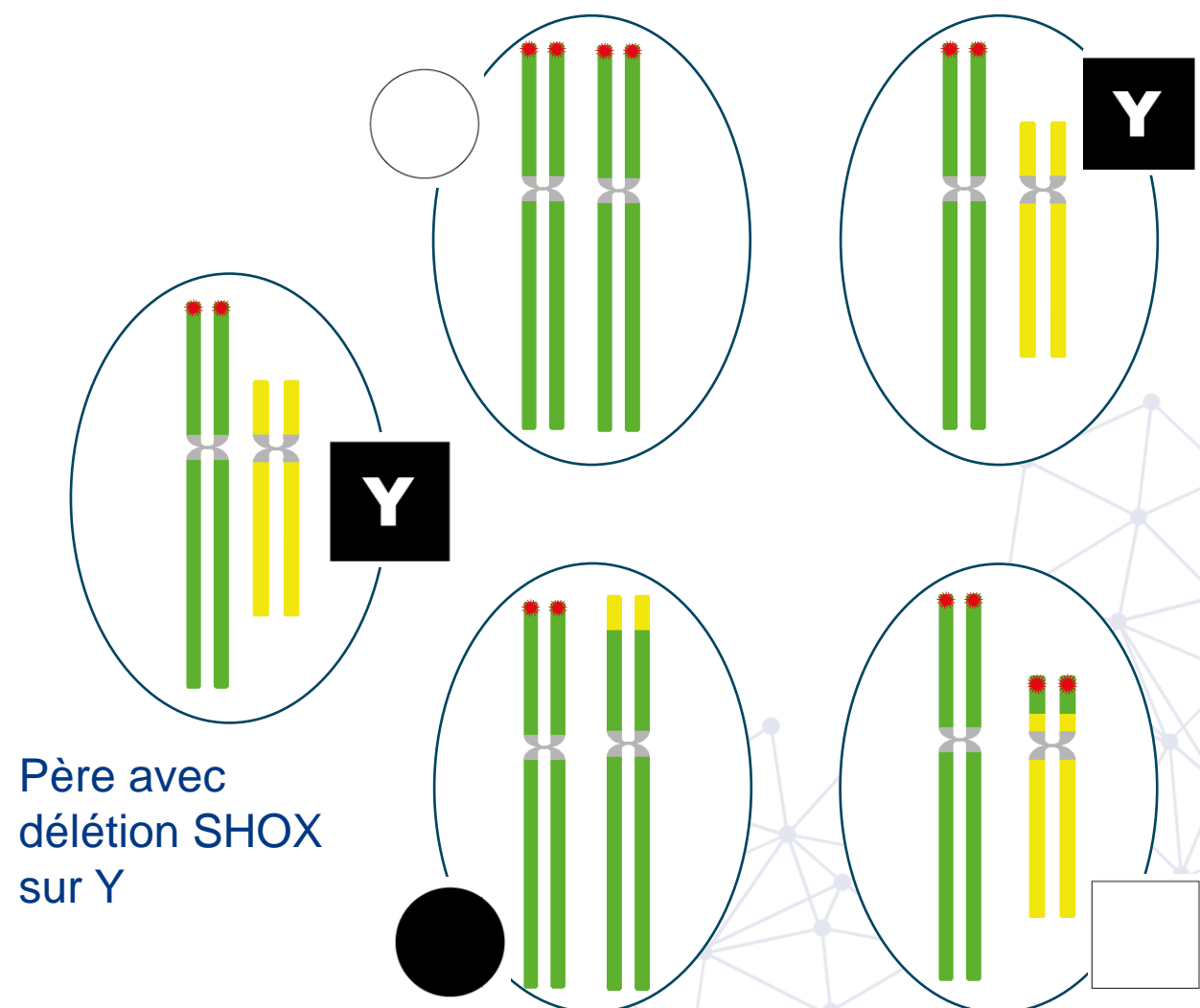


(images : compositions personnelles)

Discussion



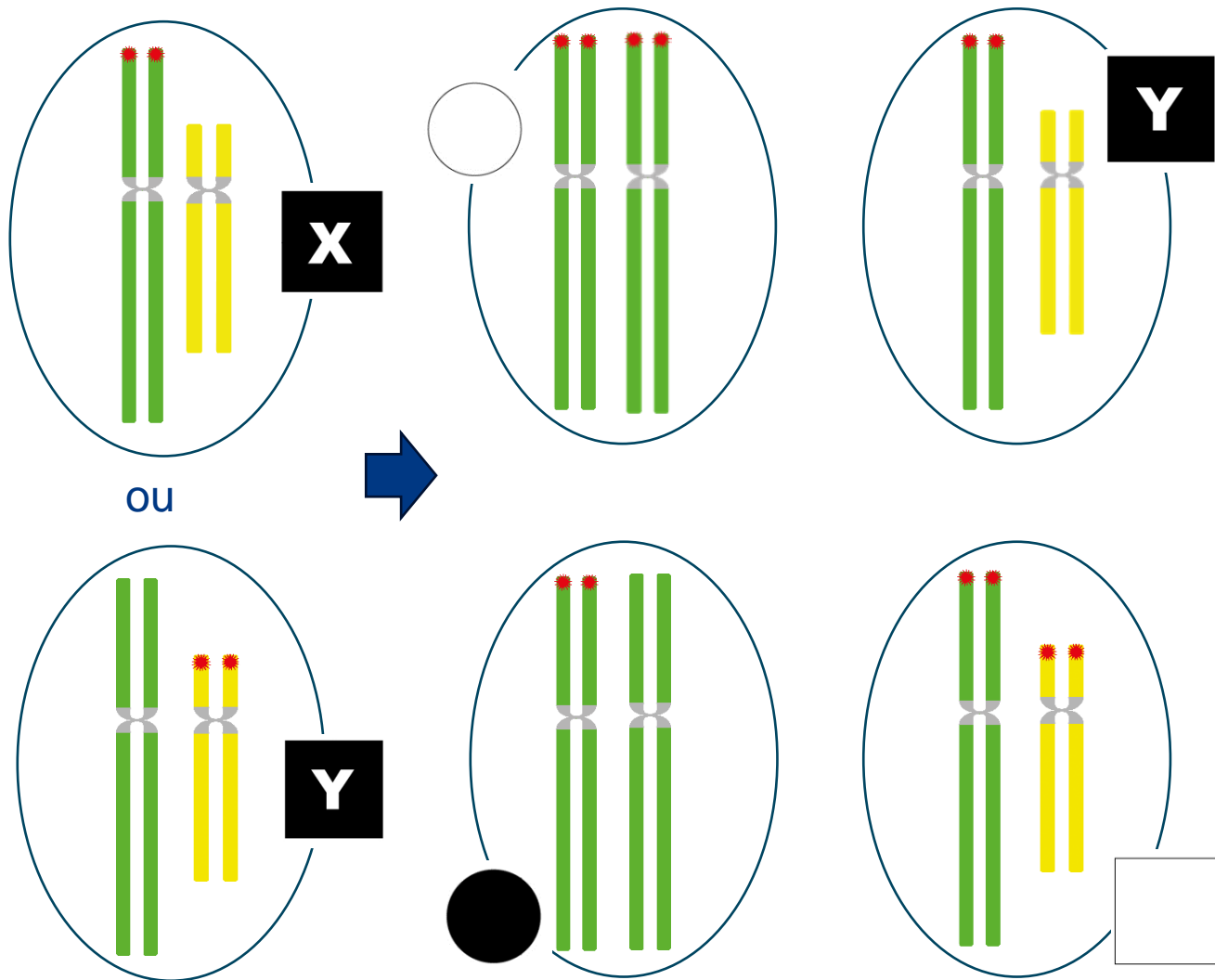
Père avec
déletion SHOX
sur X



Père avec
déletion SHOX
sur Y

(images : compositions personnelles)

Discussion



S'il y a crossing-over de PAR1 impliquant SHOX, probabilités théoriques de donner naissance à :

- Une fille saine ○ 25 %
- Un garçon sain □ 25 %
- Une fille délétée ● 25 %
- Jamais de naissance de garçon délété de l'X X
- Un garçon délété de l'Y Y 25 %

à partir d'une délétion paternelle

Pas d'études statistiques
 Cette délétion est donc :
 Crossing-over n'inclut pas forcément SHOX

- Soit transmise par la mère portant une délétion ●
- Soit apparue *de novo*

Conclusion

La disparité de transmission de la délétion SHOX est la conséquence du crossing-over s'effectuant en prophase de la méiose I durant la spermatogénèse.

Que la délétion paternelle soit portée par le X ou le Y, les recombinaisons permettent d'avoir des filles ou des garçons, soit sains, soit porteurs d'une délétion.

Cependant, un père porteur de la délétion SHOX sur son X ou son Y ne donnera jamais naissance à un garçon portant la délétion sur son X.

La prise en charge de personnes atteintes de cette délétion dépend fortement de la gravité des signes cliniques (Petite taille associée ou non à des anomalies osseuses).

Par ailleurs, la présence de tels signes cliniques sans délétion du gène SHOX doit orienter le diagnostic vers une mutation de ce gène ou de ses régions activatrices.



eurofins

Biomnis



**Merci pour
votre
attention**