UE 5 : génétique médicale

26 novembre 2012 de 8h30 à 10h30

Pr Catherine BOILEAU

Ronéotypeuse : Samantha DENIS

Ronéolectrice : Océane GAIGEOT

Cours N°7 : Maladies cardiovasculaires : anévrysmes de l'aorte ascendante : formes précoces et tardives, génétiques et épigénétique

Sommaire

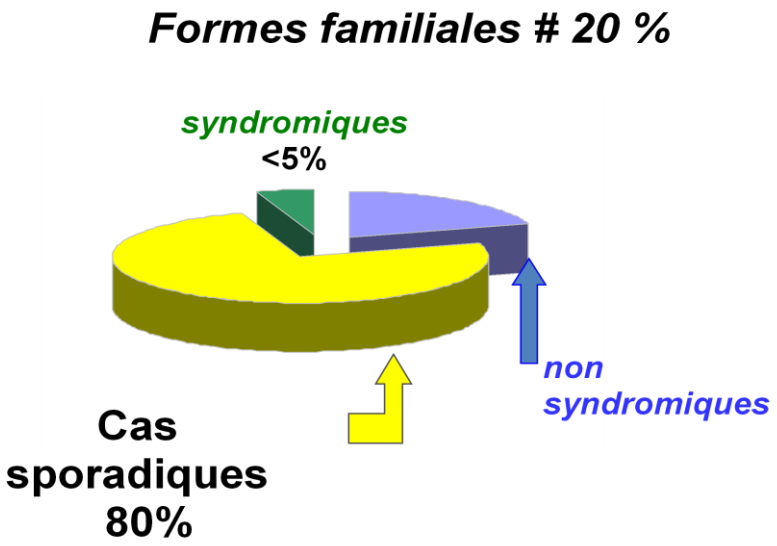
I. Formes familiales syndromiques. 3
A. EDS (syndrome d'Ehlers-Danlos) 3
B. MFS (syndrome de Marfan) 4
1. Signes cliniques de la maladie de Marfan : 4
2. Caractéristique génétique 6
3. MFS: d'une fibrillinopathie à une signalopathie. 9
4. MFS une signalopathie TFGB. 10
C. LDS (syndrome de Loeys-Dietz) 11
D. AOS (Aortic Osteoarthritis syndrome) 11
II. Formes non syndromiques familiales 13
A. Caractère génétiques des formes familiales d'AAT 13
B. Mutations dans les gènes FBN1, TGFBR1 et TGFBR2 13
C. Mutations dans le gène TGFB2 13
D. Mutations dans le gène ACTA2 14
E. Formes familiales d'AAT et mutation MYH11 14
F. Hétérogénéité génétique 16
G. AAT : complexité des évènements pathogéniques dans la paroi de l'aorte 16
III. Cas sporadiques d'anévrysmes de l'aorte thoracique 17

La prof nous conseille un site qui est la référence internationale clinique et biologique de toutes les maladies héréditaire : Omim.org

Je l'ai utilisé pour certains des syndromes de ce cours.

D'après elle, le partiel ressemblera au EDs, avec des questions sur un cas clinique, apparemment comme les années d'avant.

Les anévrysmes de l'aorte thoracique sont un groupe hétérogène cliniquement de maladies. Il existe différentes formes familiales (syndromiques et non syndromiques) minoritaires mais mieux connues sur le plan génétique et les cas sporadiques qui représentent la majorité des cas.



I. Formes familiales syndromiques.

Elles représentent la minorité des cas (5%) mais sont les plus connus génétiquement.

A. EDS (syndrome d'Ehlers-Danlos)

La prof n'en a pas vraiment parlé (à part d'aller regarder les photos sur Google) et il n'y pas de diapos dédiées à la maladie dans son cours. Je vous mets juste les signes cliniques pour votre culture.

- une hyper-élasticité de la peau qui est très fragile et se déchire pour des chocs minimes avec plaies béantes, et cicatrisation longue et difficile ;
- Une hyper-laxité articulaire avec instabilité, causant des sub-luxations fréquentes ;
- Une fatigabilité importante est toujours présente ; une frilosité souvent
- Des douleurs chroniques (nécessitant parfois le recours à la morphine) sont très souvent présentes
- Des hématomes, des hernies, des varices
- Certaines formes touchent les très jeunes enfants avec d'importantes scolioses

Des problèmes oculaires, dentaires, cardio-vasculaires ; tous les organes peuvent être atteints

- Les grossesses nécessitent une surveillance médicale particulière-...

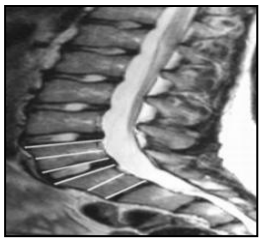
B. MFS (syndrome de Marfan)

1. Signes cliniques du syndrome de Marfan :

Le diagnostic de Marfan est lié à une association de signes (Tous les signes ne sont pas présents dans chaque cas) qui repose sur 7 systèmes :

- Squelettique
  - Grande taille, croissance exagérée des membres longs, arachnodactylie,
  - Signe du pouce : repli de la main avec le pouce à l'intérieur (normalement le pouce ne dépasse pas de la main : signe du pouce négatif). Il témoigne de phalanges trop grandes mais aussi d'une hyperlaxabilité du pouce.
  - Signe du poignet: tour du poignet avec le pouce et l'auriculaire de l'autre main.

- **Vasculaire**
  - Élargissement de l'aorte
  - Ses complications : dissections de l'aorte et anévrysmes



- **Oculaire**
  - Luxation du cristallin
  - Ses complications : chute du cristallin qui nécessite une surveillance ophtalmologique pour enlever le cristallin si la bascule est trop importante

- **Dure mère** exceptionnellement symptomatique:
  - élargissement du sac dural : ectasie durale

- Cutané:
  - vergeture importante en dehors de grossesse ou prise de poids avec une localisation atypique (épaule +++)

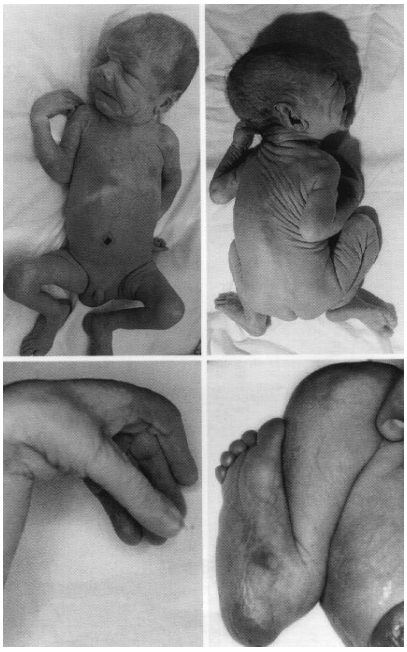
- Pulmonaire
  - pneumothorax spontané voir à répétition

Si certains de ces critères sont présents (diagnostics de Marfan sur les critères cliniques), On rajoute le 7ème système :

- **Familial :** recherche l'existence d'autres membres de la famille atteints de la maladie, par arbre généalogique ou par mise en évidence d'une mutation dans 1 des gènes responsables du syndrome de Marfan.

Dans les 7 systèmes possiblement atteints il faut au moins 2 signes majeurs (luxation du cristallin, dilatation de l'aorte, ectasie durale, transmission familiale) + 1 signe mineur dans un 3ème système.

On retrouve différentes formes de Marfan :



MFS : forme néonatale

Il atteint les enfants dès leur naissance qui présente alors un phénotype typique du syndrome de Marfan :

- Squelettique :
  - Extrémité (pieds et doigts) très allongé,
  - Grands pieds
- Cutané :
  - excès de peau cutanée provoquant des plis cutanés.

Mais ce qui caractérise avant tout la forme néonatale c'est l'atteinte cardiaque :

- Cardiovasculaire :
  - **insuffisance valvulaire** qui si non diagnostiqué et pris en charge provoque le décès très rapidement après la naissance par **INSUFFISANCE CARDIAQUE.**

C'est une forme extrêmement grave et très précoce.

Syndrome de Marfan homozygote

- **Forme AR**

C'est un Marfan à transmission autosomique récessive (normalement dominante).
Exemple des signes cliniques d'un individu avec une forme très grave dans une famille consanguine originaire de Turquie:

- hypothyroïdisme primaire transitoire traité en néonatal
- **Luxation bilatérale des cristallins**
- 13 ans genoux douloureux et prolapse valve mitrale
- 19 ans pneumothorax droit spontané
- **20 ans dissection de l'aorte descendante et de l'aorte abdominale proximale avec intervention pour insuffisance cardiaque**
- **22 ans : anévrysme de l'aorte opéré**
- 23 ans : retrouvés mort sans examen complémentaire autorisé par la famille

Cet individu avait donc l'association de signes majeurs du système oculaire et du système cardiaque, mais aussi de signes mineurs du système pulmonaire.

- **Forme AD**

C'est un Marfan à transmission autosomique dominante. L'individu ici avait aussi un grand nombre d'antécédents :

- nombreux replis cutanés à la naissance
- **Luxation du cristallin bilatérale**
- Membres longs
- **Mort à 4 mois d'insuffisance cardiaque**

La mort par insuffisance cardiaque peut rappeler la forme néonatale mais à la différence des formes néonatales qui sont toujours sporadique, cette forme est familiale. En effet, il y a 2 signes cliniques (majeurs) déjà présents, on regarde donc les antécédents familiaux :

Le père est atteint avec certitude d' un Marfan puisqu'il a une atteinte squelettique, de **l'œil et de l'aorte en plus d'une histoire familiale** (3 signes majeurs + 1 mineur) et la mère a des signes moins classiques : une grande taille, une myopie ET **morte rupture d'anévrysme** a 51 ans.

Les 2 parents sont porteurs, en admettant qu'ils ont tous les 2 transmis l'allèle malade, leur fils a développé une forme homozygote d'une transmission autosomique dominante du syndrome de Marfan.

2. Caractéristique génétique

- **Transmission Autosomique Dominante** (rare cas de transmission autosomique récessive)
- **Avec pour fréquence 1/3000 à 1/ 5000**
- **Touchant les hommes et femmes dans le monde entier**
- **25 à 35% de cas sporadiques** (Pour les formes adultes, le néonatal étant quasi exclusivement sporadique !) il n'existe donc aucun ATCD familial pour ce pourcentage.

Les cas sporadiques s'expliquent par l'apparition de la mutation au cours de l'embryogenèse : Le mosaïcisme.

Plus la mutation survient tôt dans le développement de l'embryon, plus la proportion de cellules mutées est importante. On distingue le mosaïcisme somatique (la mutation est retrouvée dans plusieurs tissus somatiques) du mosaïcisme germinal (la mutation n'est présente que dans les gonades).

Exemple d'un mosaïcisme : Atteint d'un Marfan sur le coté gauche, mais normal du coté droit Différence de taille entre ces 2 jambes et ces bras. Différence de hauteur entre les 2 épaules.

- **Pénétrance variable selon l'âge** : on pourra exclure un diagnostic de Marfan chez un apparenté atteint qu'à l'âge adulte car un certain nombre de manifestations peuvent n'apparaitre que plus tard. On considère la pénétrance complète à partir de 18 ans.
- **Rare cas de pénétrance incomplète chez l'adulte**

Age	Pénétrance
<10ans	40%
>16 ans	60%
>18 ans	90-100%

- **Grande variabilité intra et inter familiale :** selon les individus plus ou moins de signes seront réunis (Association de symptômes). Finalement dans une famille même si le diagnostic moléculaire est établi il n'y aura pas de moyens de prédiction du type de la maladie et de la gravité.

Petit rappel d'histologie :

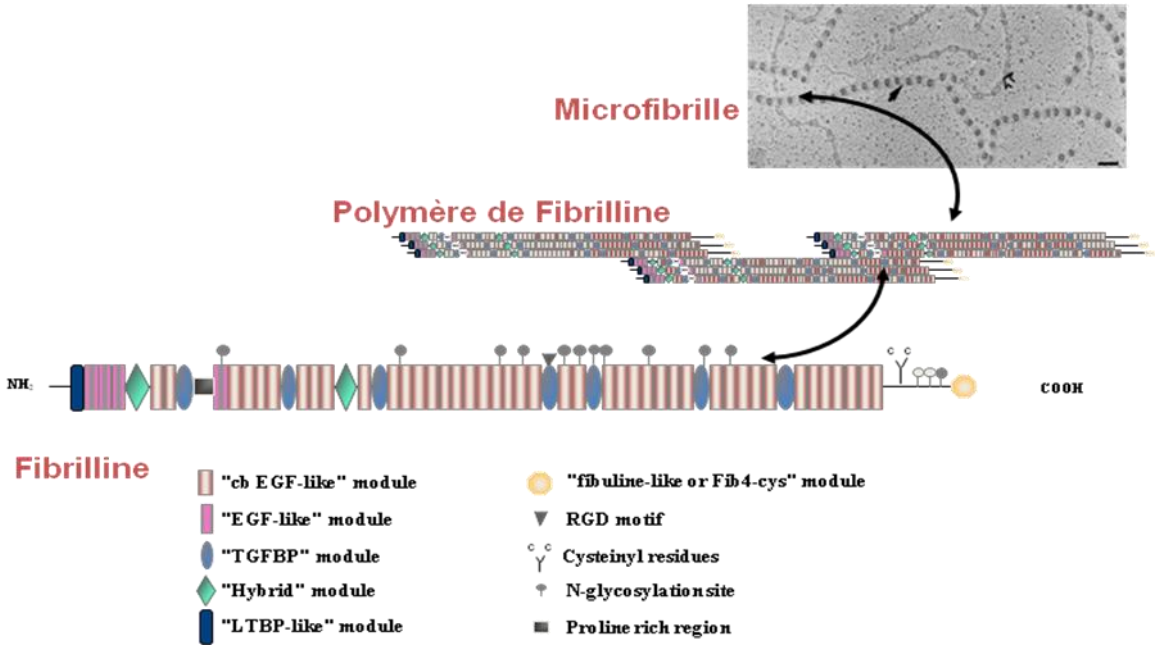
L'aorte est composée de 3 tuniques : intima, media et adventice.
La matrice extra cellulaire de la média est constituée de fibres élastiques qui confèrent au tissu conjonctif ses propriétés élastiques. Ces fibres présentent des assemblages supra-moléculaires constitués de deux éléments :

- un composant très abondant et amorphe **: l'élastine**
- un composant microfibrillaire (avec une structure dit en collier de perle) de 10-12 nm localisé à la périphérie de l'élastine, **le réseau microfibrillaire**.

Le réseau microfibrillaire a pour rôle la mise en place des lames de tropoélastines (qui sont insérées dans le réseau microfibrillaire) et contraint aussi l'élastine à se tendre sous la contrainte de l'élasticité du réseau, plus faible que celui de l'élastine.

Les fibrillines sont les **constituants majeurs du réseau microfibrillaire**. Elles sont **ubiquitaires** (le réseau microfibrillaire étant retrouvé partout, on explique facilement le caractère pléiotrope du syndrome de Marfan). Ce sont de grosses **glycoprotéines de 350 kDa, riches en cystéine** (établissant des ponts disulfures), retrouvées en **association avec l'élastine**. Deux types de fibrilline sont actuellement identifiés : **la fibrilline de type 1 codé par le Gène FBN1** sur le chromosome 15(64 exons) et la fibrilline de type 2. Des mutations dans leurs gènes sont associées non seulement au syndrome de Marfan, mais également à toute une série de pathologies apparentées au MFS, constituant un nouveau groupe de maladies du tissu conjonctif : **les fibrillinopathies.**

Chez les Marfan Il y a désorganisation de la média et une fragmentation des fibres élastiques et d'une dégénérescence mucoïde (ou nécrose kystique) qui reflètent la raréfaction des fibres élastiques et l'apparition des mucopolysaccharides qui prennent un aspect bleu en histologie.



La Fibrilline est une molécule constituée de très nombreux motifs répétés.
Le module le plus fréquent (ou domaine) est le module EGF –like. Son nom dérive d'une analogie avec le domaine du facteur de croissance : EGF.
Parmi les modules EGF-like, certains ont une spécificité en plus, ils sont capable le lier le calcium : cb EGF-like (calcium binding)
Donc :

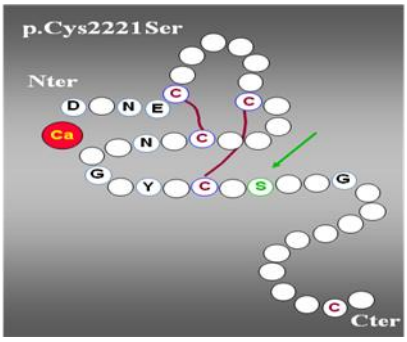
- 47 modules EGF like
- Dont 4 « classiques »
- **43 modules calcium binding EGF like**

Autres modules important répétés :

- les TGFBP. Ce sont des modules qui lient le TGFβ (BP : binding protéine). On en retrouve 7 intercalés un peu partout dans la molécule.
- LTBP-like

Le Reste des domaines de la molécule sont des éléments spécifiques de la fibrilline avec notamment le motif RGD (arginine-glycine-aspartate) Ce module permet la liaison avec les cellules.

Les mutations les plus fréquentes qu'on retrouve dans le gène FBN1, codant pour la fibrilline, sont de **types faux sens et vont toucher les cystéines dans les modules cb EGF-like et EGF-like**.



Exemple dans un module cb EGF-like :

Composé d'une quarantaine d'acides amines avec l'extrémité N-terminal impliquée dans la liaison avec le calcium. Il possède 6 résidus cystéines.

Ces mutations vont induire la disparition ou apparition d'une cystéine surnuméraire (trouble dans l'établissement des ponts disulfures intra modules).

Il n'y a pas de mutations récurrentes à rechercher systématiquement et elles n'ont pas de locus préférentiels. On les retrouve donc partout dans le gène.

La séquence physiopathologique de cette maladie à partir de la mutation est inconnue, mais le fait d'altérer un seul module sur les 47 possibles est capable de provoquer toute cette maladie. Si l'altération est un troubles dans les ponts disulfures, il y a alors une haute probabilité pour l'ectopie du cristallin comme symptôme.

A ce jour on connait plus de 2500 mutations

56% mut	Faux sens
17 %	Décalage cadre lecture
14 %	Non sens
11 %	Epissage
2	Délétions insertion en phase

Donc surtout 2 types de mutations :

Les mutations **FAUX SENS** ou **l'apparition d'un codon STOP.**

Les mutations peuvent être associées à 2 mécanismes :

L'haplo- insuffisance : un seul des allèles est délété ou non exprimé mais l'expression d'un seul allèle est incompatible avec une action normale du gène. Il fait souvent suite à une mutation non sens entrainant un codon stop prématuré. Un seul allèle ne permet alors pas de fabriquer suffisamment la protéine correspondante.

La dominance négative : La protéine de l'allèle normal interfère avec d'autres produits de l'allèle normal (ou allèles d'autres locus). Exemple d'une mutation faux sens qui est responsable d'un allèle morbide fabriquant une protéine anormale qui interagit ave la protéine normale codée par l'allèle homologue normal .Un allèle muté suffit.

Ici la protéine est un polymère donc les monomères anormaux vont interagir avec les monomères normaux. Toutes les **mutations cystéiques du gène FBN1 sont associées à un effet dominant négatif**.

Dans **la forme néonatale du syndrome de Marfan**, la recherche de la mutation du gène chez les enfants atteints a démontré que la mutation se trouve bien dans les régions du gène codant pour la fibrilline. Il y a en effet une concentration des mutations dans les **exons 24-32**, soit les régions ou il y **le plus de modules cb EGF-like ininterrompus**.

On retrouve ces mutations dans des formes adultes classiques du syndrome de Marfan, mais qui n'expriment pas les mêmes signes cliniques que la forme néonatale. C'est l'exemple même d**e la non corrélation entre le phénotype et le génotype**. Ces adultes seront tout de même atteints d'une forme plus sévère du syndrome de Marfan (mort plus précoce).

Dans le syndrome de Marfan homozygote, les anomalies moléculaires ont permis de comprendre le mode de transmission : Ainsi pour la forme autosomique récessive, il s'agit bien d'une homozygotie vraie pour une mutation classique **faux sens dans le gène FBN1**. La mutation est une substitution d'une arginine par une cystéine ce qui **introduit une cystéine surnuméraire dans un module cb EGF-like.**

Cette mutation présente est à l'état homozygote chez l'enfant, tandis qu'elle est présente chez les parents à l'état hétérozygote mais sans symptômes.

Cet enfant est mort vers 23 ans. Il s'agit d'une forme grave de la maladie mais peu différente de la forme adulte au niveau symptomatique. A l'heure actuelle pour explique cette transmission autosomique récessive, on présume que cette mutation n'est pas assez pénétrante et qu'il existe une manifestation clinique seulement quand elle est en « double dose » donc à l'état homozygote.

Dans la forme homozygote autosomique dominante, la clinique extrêmement grave faisait penser à un syndrome de Marfan néonatal (mort d'insuffisance cardiaque). On remarque qu'il n'y pas d'hétérozygotie mais bien une homozygotie avec 2 mutation, 1 mutation par allèle (pater/mater) avec pour chacun une mutation différente dans le gène de la fibrilline FBN1.

Le syndrome de Marfan n'est pas seulement du à des mutations ponctuelles mais aussi a des réarrangements majeurs. En effet il peut avoir une délétion du gène, en partie ou complète, ou la perte de duplication. Mais ces réarrangements majeurs sont très rares et représentent moins 1% des mutations identifiés.

Le gène FBN1 mute beaucoup ce qui explique le taux très élevé de formes sporadiques.

3. MFS: d'une fibrillinopathie à une signalopathie.

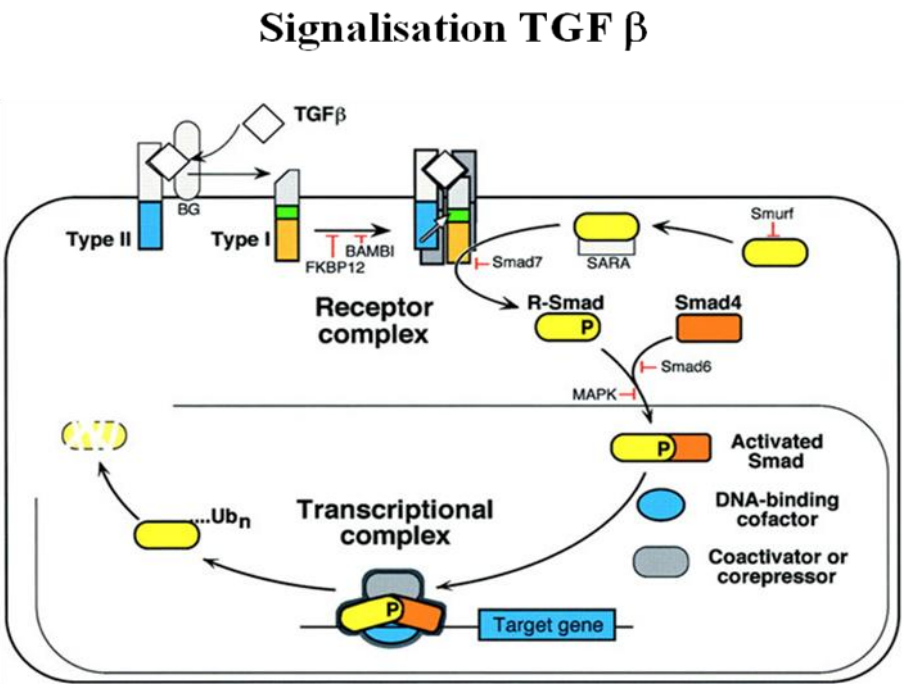
Les travaux après l'identification du gène ont confirmé l'existence d'une hétérogénéité allélique. En effet lors de dépistages, on s'est aperçu qu'il n'y avait pas de liaison entre les manifestations cliniques et les nombreuses mutations possibles sur le gène FBN1.

Ces travaux ont aussi montré une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire l'implication d'un 2ème gène au minimum dont les mutations peuvent être aussi responsables d'un syndrome de Marfan.

Par technique de cartographie génétique, on a réussi à localiser un autre gène sur le bras court du Chromosome 3: MFS 2 (Syndrome de Marfan 2). L'identification de la mutation de ce gène vient grâce à un patient qui présentait un syndrome de Marfan avec remaniement cytogénétique avec points de cassure exactement au niveau du gène TGFBR2. (Gène qui code pour le récepteur de type 2 du TGFβ)

On séquence donc le gène TGFBR2 altéré chez le patient cytogénétique. La seule modification retrouvé dans ce gène était une variation dans l'exon 6 : p.Q508Q (P : protéine, Q : glutamine, 508 : AA). Cette mutation est une substitution nucléotidique du G vers A qui conduit au remplacement d'une glutamine par une autre glutamine. On peut penser que la mutation est silencieuse mais cette variation est localisée au niveau du dernier nucléotide entrainant un problème d'épissage.

4. MFS une signalopathie TFGB.



1. Libération de TGF β +**fixation sur son récepteur de type 2 TFBR2.**

2. **Complexe TFG β + son récepteur de type 2 recrute le récepteur de type 1**

3. Cette interaction permet la libération de l'activité kinase du récepteur 1 qui va se phosphoryler, puis va être capable de **phosphoryler SMAD** (ou RSMAD : réactif SMAD, dans cette cascade c'est soit SMAD 2 ou 3)

4. Fixation du **cofacteur SMAD 4**

5. Ce **complexe migre dans le noyau**

6. Recrutement de **facteurs de transcriptions** coactivateurs ou corépresseurs avant de se fixer sur le promoteur du gène cible dont il va **entrainer /inhiber la transcription**.

Dans le MFS 2 il y a défaut du récepteur de type 2. Donc on peut penser qu'il y a pour conséquence un défaut de signalisation du TFG β.

Rappel : dans la structure de la fibrilline on a des modules qui présente une homologie pour le TGF β et donc qui lie le TGF β. Ce module va avoir pour rôle de moduler la biodisponibilité du TGF β. La fibrilline via ces modules, est un réservoir matriciel du TGF β.

D'un point de vue physiopathologique, Ex du système oculaire :

La fibrilline possédant une double fonction structurale et de signalisation, les ligaments vont avoir une altération de la fibrilline. Le cristallin est maintenu par 2 ligaments qui sont plus fragiles, ils vont mal maintenir le cristallin en place ce qui explique la bascule du cristallin.

Les réponses physiopathologiques sont plus difficiles quand il s'agit de l'aorte et de l'excès de croissance. A l'heure actuelle on n'explique pas les excès de croissance squelettiques dans le Marfan.

C. LDS (syndrome de Loeys-Dietz)

C'est aussi une signalopathie TGF β. Ils existent sous plusieurs formes : 1 et 2.
Le Type 1 est plus une forme pédiatrique.

Signes cliniques :

- Atteinte cranio-faciale (dysmorphie faciale)
    - Hypertélorisme (symptôme caractérisé par une augmentation de distance entre deux organes ou parties du corps souvent utilisé pour décrire une augmentation de la distance entre les deux yeux)
    - Crâniosynostoses (fusion prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes, résultant en une forme anormale du crâne)
    - Fente palatine

Ces atteintes cranio-faciales sont typiques du type 1 et non présentes dans le type 2. En revanche les 2 types partagent les signes cliniques suivants :

- **Luette bifide** à rechercher de façon systématique ; mais non présente chez 100% des individus porteurs

- Anomalies vasculaire:
    - **anévrysme aorte thoracique**
    - **Tortuosité artérielles** : reflète la longueur exagérée des artères notamment de l'aorte.

Autre signe plus ou moins spécifique :

- Cutané
    - Peau fine qui laisse apparaitre la circulation sous cutanée
    - problème de cicatrisation

Ce syndrome est Génétiquement hétérogène. Il est lié à des mutations sur le TGFBR2 mais aussi sur le TGFBR1 (les 2 récepteurs qui ont besoin de s'associé pour activer cascade de signalisation)

D. AOS (Aortic Osteoarthritis syndrome)

Dans ce syndrome on retrouve des anomalies des systèmes :

- Squelettique
- cutané

Mais ils sont modérés, les individus atteints n'ont pas ce phénotype caricatural du syndrome de Marfan.

- Atteintes cranio-faciales (comme dans le LDS : dysmorphie faciale et hypertélorisme).

Ce syndrome est surtout caractérisé par l'atteinte de 2 systèmes :

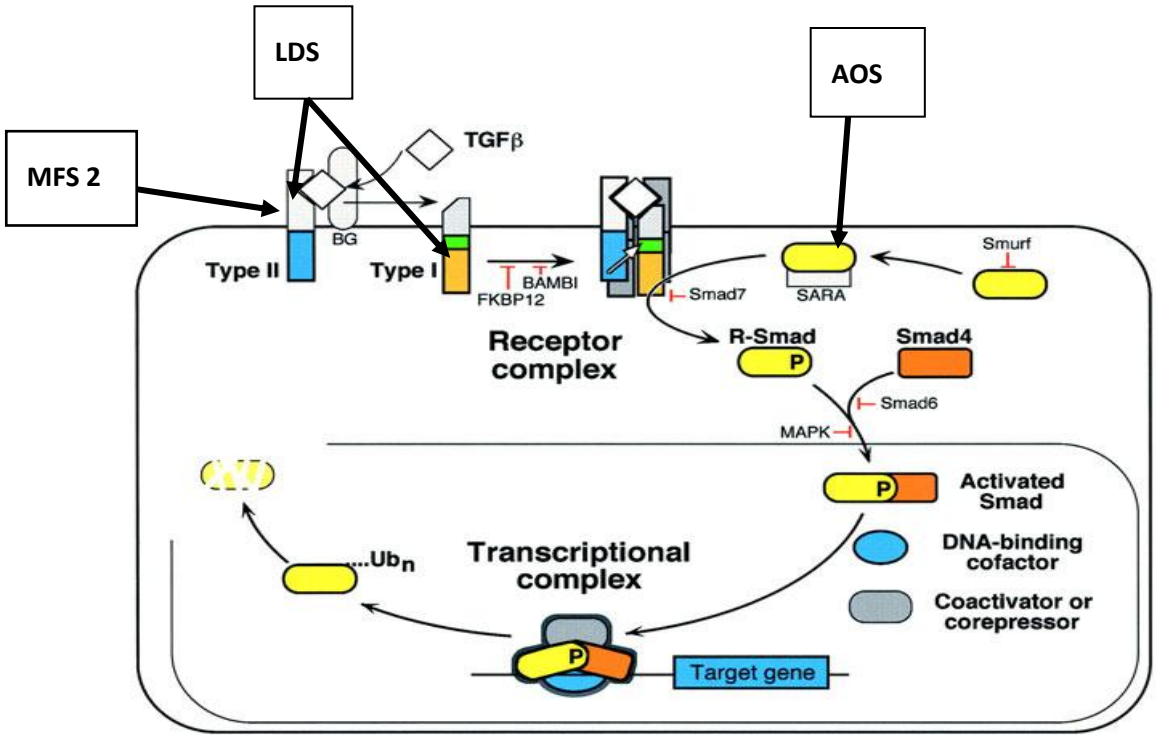
- **Système Cardiovasculaire :**
    - **Anévrysme de l'aorte thoracique** localisé au niveau du sinus de Valsalva, à la base de l'aorte. C'est la même localisation que dans le syndrome de Marfan et le LDS
    - **Autres anévrysmes artériels** : abdominale, splénique, iliaque, mésentérique, rénale, vertébrale, pulmonaire, cérébrales
    - Mort subite de dissection ou de rupture d'anévrysme
    - Tortuosité artérielle (retrouvée dans le LDS et Marfan)
    - Prolapsus de la valve mitrale et régurgitation

- **Systèmes articulaires :**
    - Signes articulaires arthrose d'apparition précoces
    - Anomalie des ménisques
    - Ostéochondrite disséquant
    - Dégénération de disques intervertébraux

L'individu atteint à une image rhumatologique disproportionnée par rapport à son âge.

La mutation qui provoque ce syndrome est une **perte de fonction par apparition d'un codon stop prématuré ou une mutation faux sens**. On la retrouve dans le gène codant pour **SMAD3**, acteur de la signalisation TGFβ. On comprend donc pourquoi il a de nombreux signes cliniques identiques aux autres syndromes, étant donné qu'il est aussi **une signalopathie du TGFβ**.

Récapitulatif des signalopathies du TGFβ



Exemple d'une famille porteur de la mutation SMAD3 :

Dans cette famille, les personnes décédées présentaient toutes un anévrysme de l'aorte thoracique, NON MARFAN.

Finalement il s'est avéré que les individus portaient tous une mutation dans le gène codant pour SMAD3.

Il a 4 types d'individus dans cette famille ;

- Les atteints, porteurs
- Sains, non porteurs
- Atteints, mais non porteurs. Il s'agit du phénomène **de phénocopie** : C'est la transmission d'un autre allèle muté et qui stimule un phénotype semblable.
- Sains mais porteurs, Ici il s'agit de **pénétrance incomplète**.

II. Formes non syndromiques familiales

Les formes non syndromiques familiales sont diagnostiqués par l'exclusion d'une forme syndromique.

A. Caractère génétiques des formes familiales d'AAT

- **Transmission sur un mode autosomique dominant**
- **Fréquence inconnue (> syndromiques)**
- **2 sexes pouvant être atteints**
- **Pénétrance variable selon l'âge**
- **Cas authentiques de pénétrance incomplète chez l'adulte**
- **Grande variabilité inter et intra familiale**

B. Mutations dans les gènes FBN1, TGFBR1 et TGFBR2

On trouve des forme non syndromique de dilation de l'aorte du à des mutations dans les gènes FBN1, TGFBR1 TGFBR2.

On se retrouve avec des maladies allélique et on ne sait pas à l'heure actuelle pourquoi un individu qui aura une mutation dans le TGFBR2 aura soit un LDS, une forme non syndromique ou seulement comme manifestation une atteinte de l'aorte thoracique. Maintenant qu'on a identifié le défaut primitif de la maladie il faut trouver les gènes modificateurs qui font que de la **même anomalie allélique on trouve des phénotypes différents**. Cela permettra aussi de faire un pronostic chez les individus.

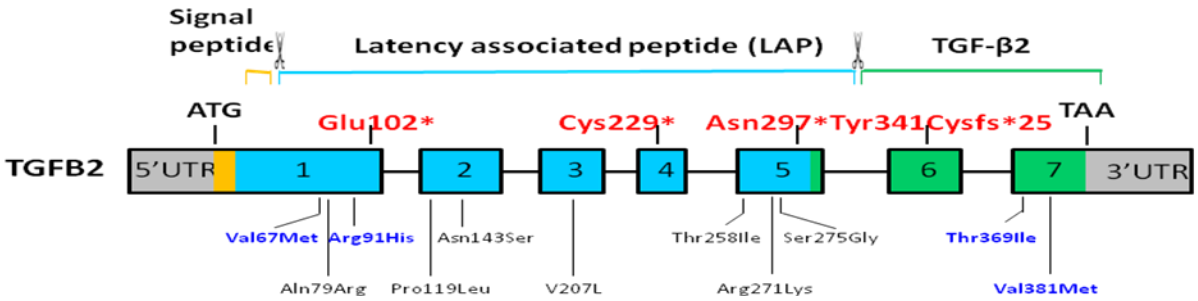
C. Mutations dans le gène TGFB2

Les formes familiales d'anévrysme non syndromique de l'aorte peuvent être aussi du à des mutations **pertes de fonctions dans le gène TFGβ2** codant pour une des formes de TGFβ. En effet il existe 3 formes de TGFβ : la forme 1 qui est majoritaire et les formes 2 et 3 minoritaires.

Or, on sait grâce aux modèles murins que le TGFβ2 a un rôle très important au niveau du développement. Si une Souris est KO TGFβ2, elle ne survivra que très peu à la naissance et auront de grosses anomalies cardiovasculaire notamment dans la mise en place de la racine de l'aorte.

Le Gène TGFβ2 code non seulement pour le TGFβ mais aussi pour la protéine qui le lie: la TGFβ binding ou LAP.

C'est une partie intégrante du peptide synthétisé par le gène et qui sera clivé pour donner le peptide beta actif. Les mutations sont localisées partout dans le gène.



D. Mutations dans le gène ACTA2

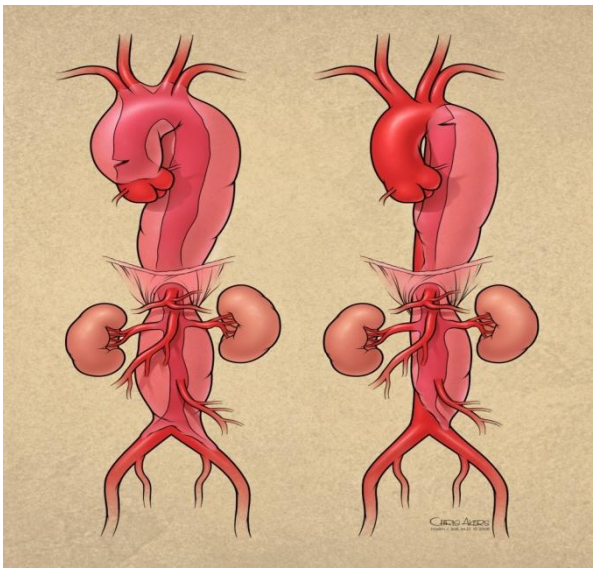
ACTA 2 code pour la protéine actine 2, qui est une protéine de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse). Cette **mutation serait responsable de plus de 10% des cas d'anévrysme thoracique de l'aorte familiales non syndromiques.**

On y retrouve surtout des mutations faux sens (une trentaine de connues)

Signes cliniques :

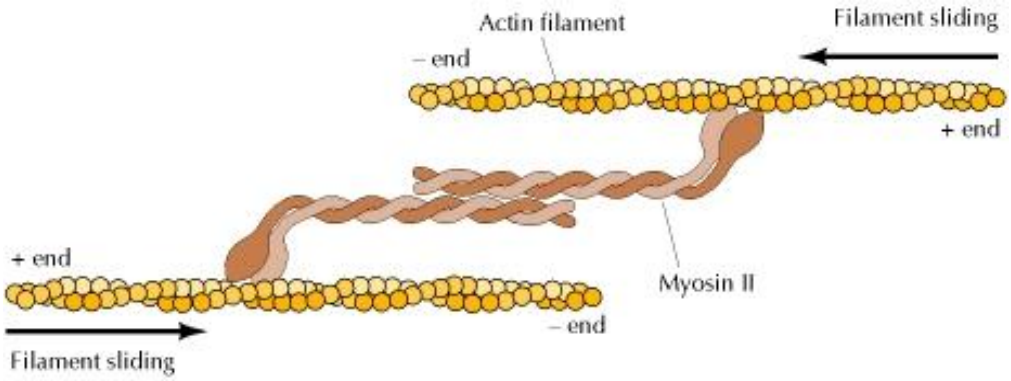
Système cardiovasculaire :

- **Anévrisme aorte thoracique**
- **Persistance du canal artériel et bicuspidie** sont observés
- **Dissections de type B** (partie descendante de l'aorte, schéma de droite, différente de la A : dissection de la partie ascendante, schéma de gauche)
- Présent souvent chez les atteins de **Moyamoya** (maladie ou il y a occlusion progressive des vaisseaux cérébraux ++ ou carotides interne conduisant à des AVC)

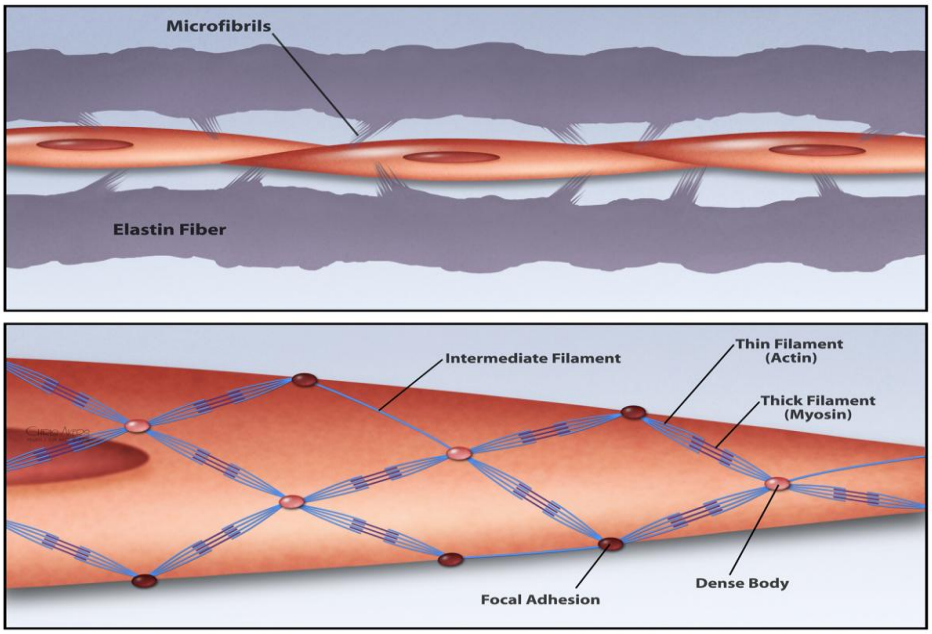


E. Formes familiales d'AAT et mutation MYH11

La myosine étant le partenaire de l'actine dans le système contractile, certains chercheurs ont pensé qu'elle pouvait aussi être en cause dans les anévrysmes de l'aorte thoracique.



En réalité il existe une forme très rare avec seulement 2, 3 cas rapportés dans le monde et une clinique assez épurée associant l'anévrysme à la persistance du canal artériel.



La média de l'aorte est composée d'une matrice extracellulaire avec fibres élastique, du collagène et des cellules musculaires lisses. Le motif RGD présent dans les modules de la fibrilline permet l'ancrage de celle ci à la surface des cellules musculaires lisses.

Les filaments d'actines et de myosines sont à l'intérieur de la cellule musculaire lisse.

Physiopathologie de l'anévrysme par mutation de la myosine :

La **mutation non sens/faux sens va altérer l'actine et la myosine et donc altérer la fonction de la cellule musculaire lisse** qui est un **senseur des forces biomécaniques** de la paroi. Après l'altération, la cellule va tenter **une réparation de la fonction déficientes** : Cette réparation va faire appel à la libération de MMPs, TGFβ et de l'activation de l'actine A. Mais ce processus de **réparation va être inefficace** et va conduire à la **destruction de la paroi provoquant l'anévrysme**.

Mutation altère la contraction de la cellule musculaire lisse (CML) de la paroi :
(ACTA2, MYH11, MYLK)

↓

CML est un "détecteur" des forces biomécaniques

↓

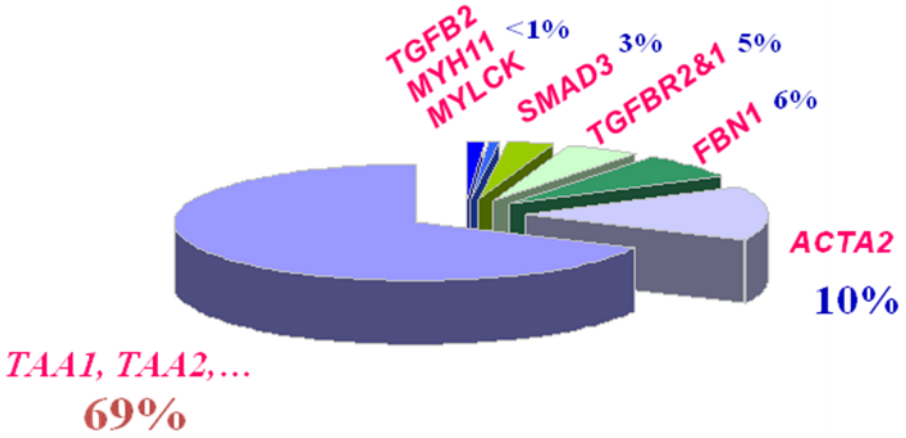
Activation de voies cellulaires de "réparation" de la CML :
MMPs, TGF-β, protéoglycans, activation d'AT1 recepteurs, …

↓

Anévrysme de l'aorte et dissection

F. Hétérogénéité génétique

Les formes familiales non syndromiques d'anévrysmes de l'aorte thoracique ont une très forte hétérogénéité génétique. Avec l'implication des gènes TAA1, TAA2, ACTA2, FBN 1, SMAD 3, TGFBR2et 1, TGFB2, MYH11, MYLCK



On se retrouve avec un nombre important d'éléments qui permettent d'expliquer la maladie puisqu'on a des altérations physique de la matrice et du réseau microfibrillaire (Marfan et anévrysme non syndromique), des signalopathies du TGFβ et des anomalies de la cellule musculaire lisse.

Mais malgré cette hétérogénéité des éléments moléculaires initiateurs on observe quand même la même maladie histologique.

G. AAT : complexité des évènements pathogéniques dans la paroi de l'aorte

Expérience : TGFBR2 mutant

On prend un cas d'anévrysme de l'aorte ou il y a un défaut des récepteurs TGFBR2. On y constate que les cellules musculaires lisses ont **un problème dans leur composition en actine** (par rapport aux contrôles) bien que ce ne soit **pas le défaut primitif** (qui est la signalopathie par déficience des TGFBR2 !).

On retrouve ce problème d'actine dans les autres mutants des différents gènes.

Les individus atteints d'un anévrysme ont aussi tous en commun, et encore quelque soit le défaut moléculaire initiateur, **une hypersignalisation du TGFβ**, et par conséquent de sa cascade de phosphorylations (SMAD).

D'où la découverte d'un paradoxe : les mutations sont des pertes de fonctions sur les récepteurs 1 et 2 du TGFβ et pourtant dans les parois malades, on a une hypersignalisation du TGFβ.

C'est là qu'intervient l'épigénétique : On récupère les cellules musculaires lisses de parois atteintes et on les met en culture. Toutes les générations suivantes de la culture ont une hypersignalisation du TGFβ (à la différence des contrôles qui n'active pas cette signalisation).

Cette modification physiopathologique a été imprimée et reste constante en dehors de toutes stimulations dans ces cellules tirées du tissu malade. On a une activation constitutive de la signalisation du TGFβ dans ces tissus.

Comme l'activation est constitutive et transmissible cela évoque une modification épigénétique.

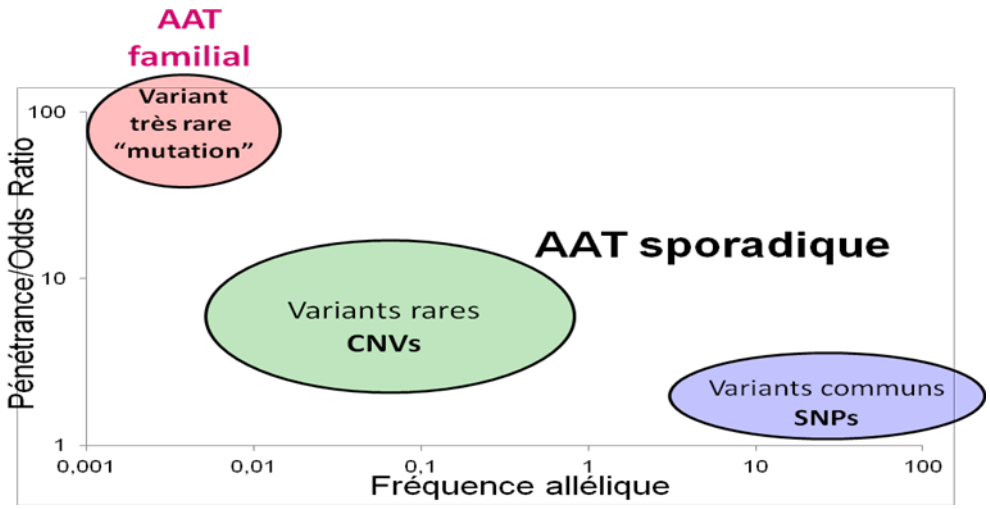
Après l'étude du promoteur de SMAD2 où on a pu montrer qu'il y avait fixation d'histone acétylées et méthylées dans certaines régions du promoteur: marque épigénétique sur le promoteur, recrutement d'un certain nombre de facteurs de transcription et donc activation constitutive de la voie SMAD.

III. Cas sporadiques d'anévrysmes de l'aorte thoracique

Les cas sporadiques représentent **80% des anévrysmes de l'aorte thoracique.**
C'es **une maladie multifactorielle (appelée aussi polygénique ou complexe).**
Le mode de transmission n'est pas décelable par l'arbre généalogique, mais on y verra des **agrégations familiales** : 1 ou 2 cas sur plusieurs générations.
La maladie n'est pas associée à une mutation, mais à la **présence de plusieurs variants d'ADN commun ou modérément rares** (présents dans plusieurs gènes) plus ou moins fréquent dont la **présence simultanée chez un individu et dans un contexte environnemental favorisant va faire apparaitre la maladie**.
Ce sont donc des **facteurs de susceptibilité génétique**

Ex maladies cardiovasculaire, comme l'infarctus :
Ce sont des modèles polygéniques, avec une susceptibilité génétique sous jacente qui en l'absence d'exercice, de surpoids, de tabac, vont faire un infarctus du myocarde.

A la différence des cas familial ou la **maladie est monogénique à transmission autosomique dominante. La maladie sera due à 1 seul variant d'ADN très rare qu'on appelle pour simplifier « mutation »**



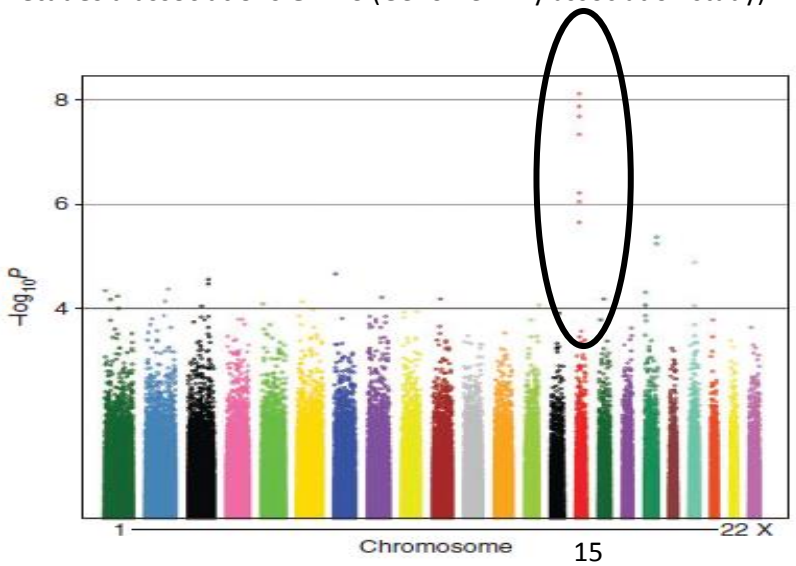
Le modèle monogénique de la maladie correspond à **un variant** qui est très **rare** et **extrêmement pénétrant.**
Le modèle sporadique correspond à **des variants** aux **fréquences plus importantes**, mais **peu pénétrantes.**
Ces variant sont soit :

- Des **CNVs** (copie numbers variants), rares, sur des **codons répétés**.

On les étudie par approche de type pangénome et on essaye de trouver ces variants dans les formes sporadiques des anévrysmes de l'aorte.

- Des **SNPs**, plus communs, qui sont des variants sur **un seul nucléotide**.

On les étudie par **études d'associations GWAS** (Genome why association study)



Des marqueurs sont répartis sur l'ensemble des chromosomes,
Chaque couleur correspond à un chromosome. On mesure l'association grâce à l'échelle logarithmique de probabilités, sachant qu'une association est significative à 8 sur l'échelle.
Quand on recherche des marqueurs répartis dans tous le génome chez des individus de formes sporadiques de l'aorte il y a des signaux extrêmement fort au niveau du chromosome 15, or ce signal est dans le gène de la fibrilline. Ces individus ne sont pas porteurs de mutations mais de variants qui vont subtilement altérer la fonction de la fibrilline et ce sont ces variants causant l'altération qui prédisposent les individus à faire un anévrysme de l'aorte. Un seul variant n'est pas suffisant et il faut encore trouver les autres.