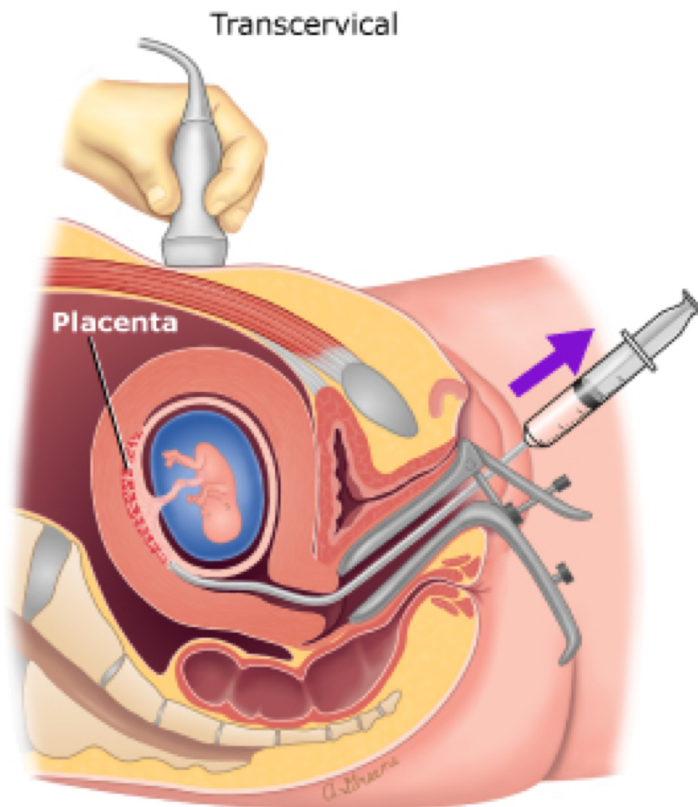


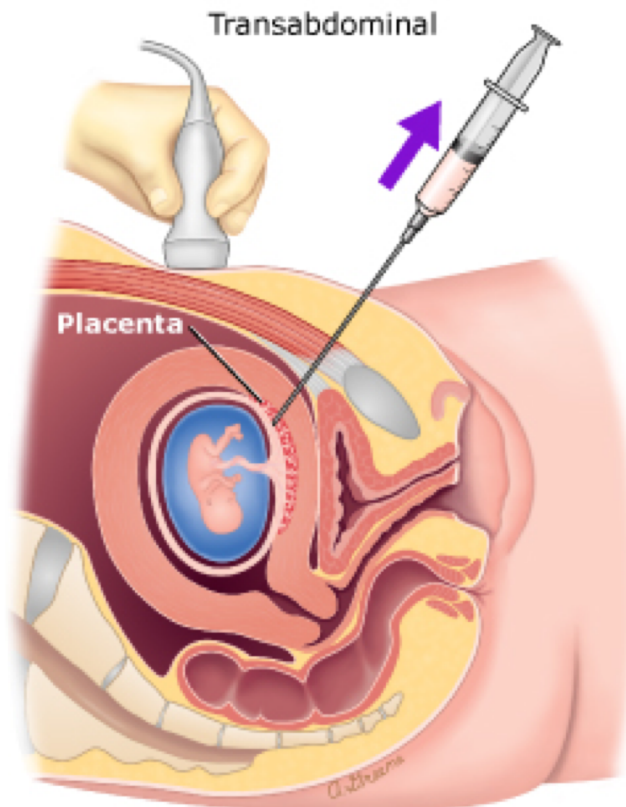
Deux types de tests prénataux :

Biopsie de villosités choriales

Amniocentèse



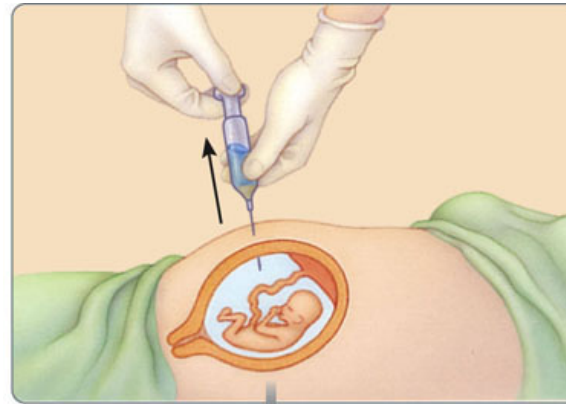
12^{ème} semaine de grossesse



15^{ème} semaine de grossesse

Amniocentèse :

Prélèvement de ~ **20 ml**
de liquide amniotique
contenant des cellules
fœtales en suspension
(désquamées de la peau
fœtale)



Analyse biochimique
du liquide amniotique



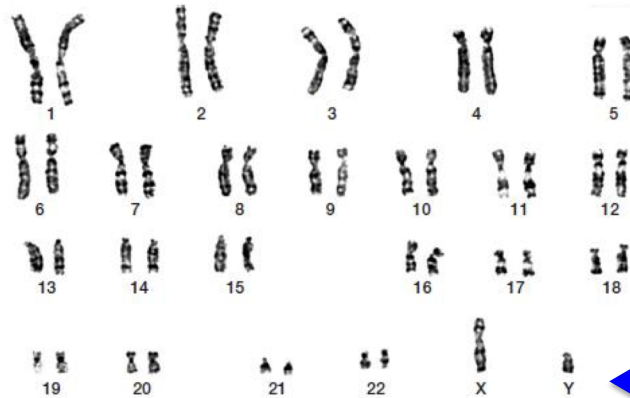
Centrifugation



Analyse des cellules fœtales
→ détermination du sexe

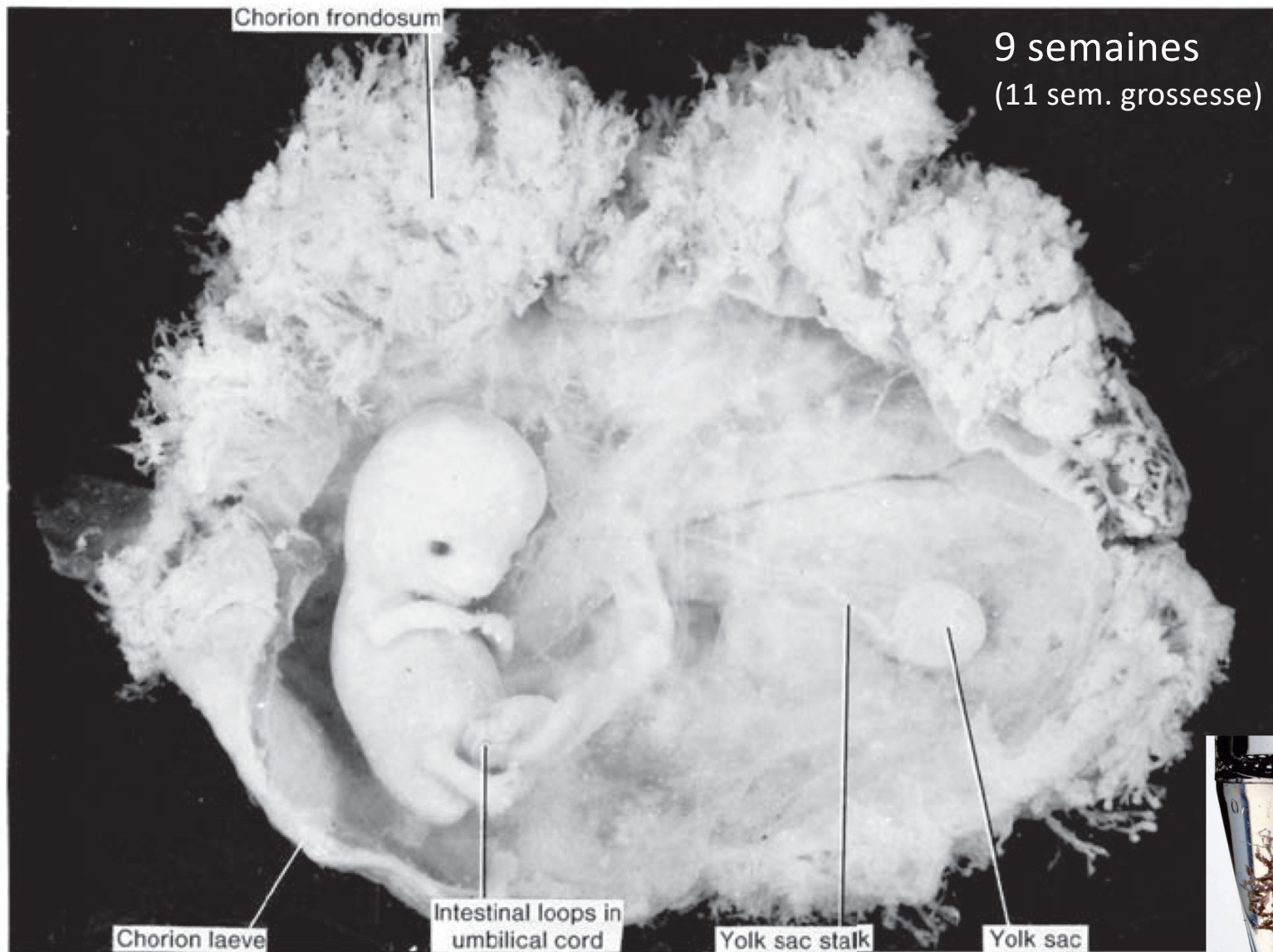


Les cellules fœtales
sont séparées
du liquide.



Les cellules sont
mises en culture
(1 – 2 semaines)

← analyse du caryotype

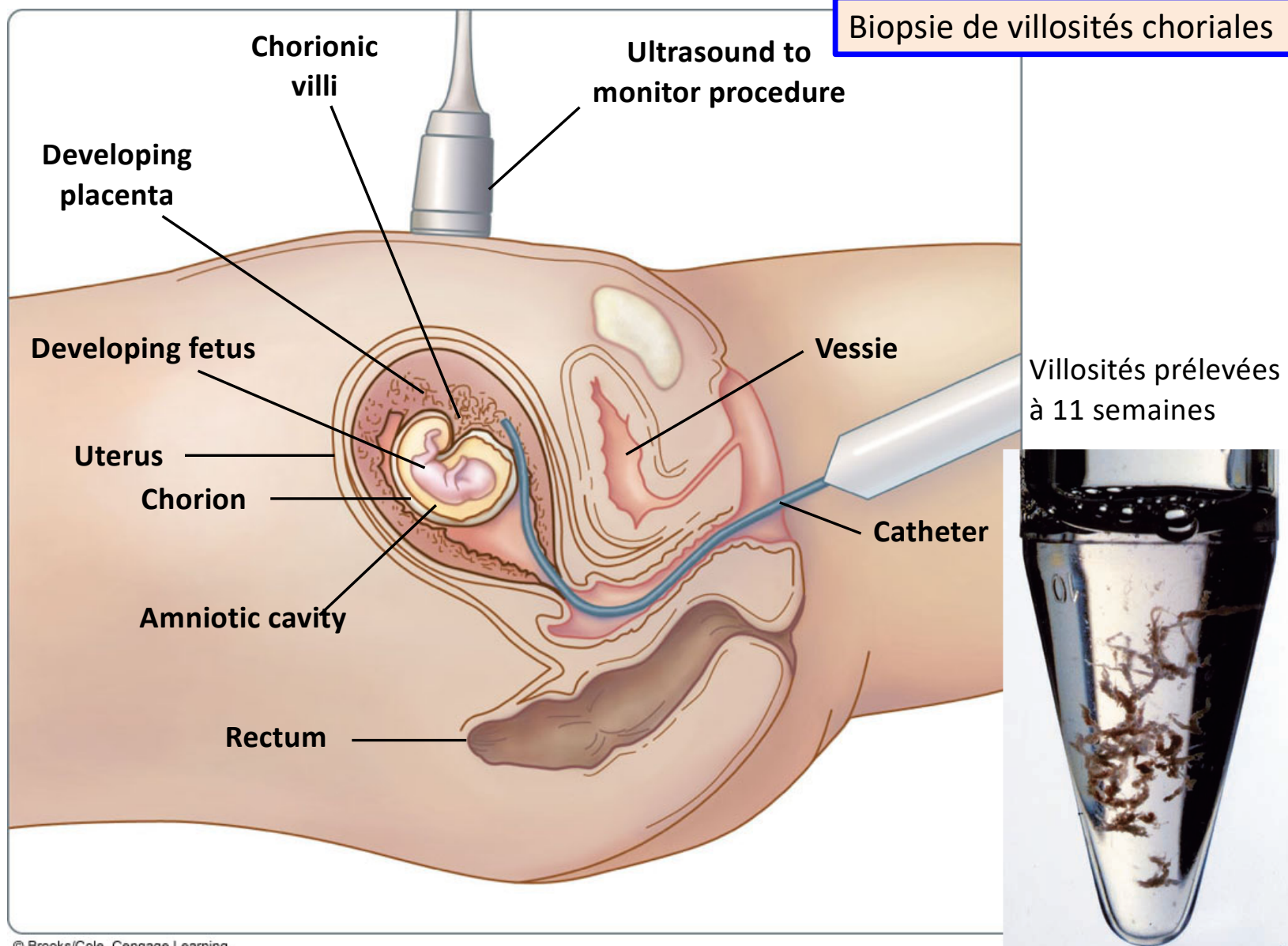


Embryon humain : 8^{ème} semaine



10^{ème} semaine de grossesse

Biopsie de villosités choriales

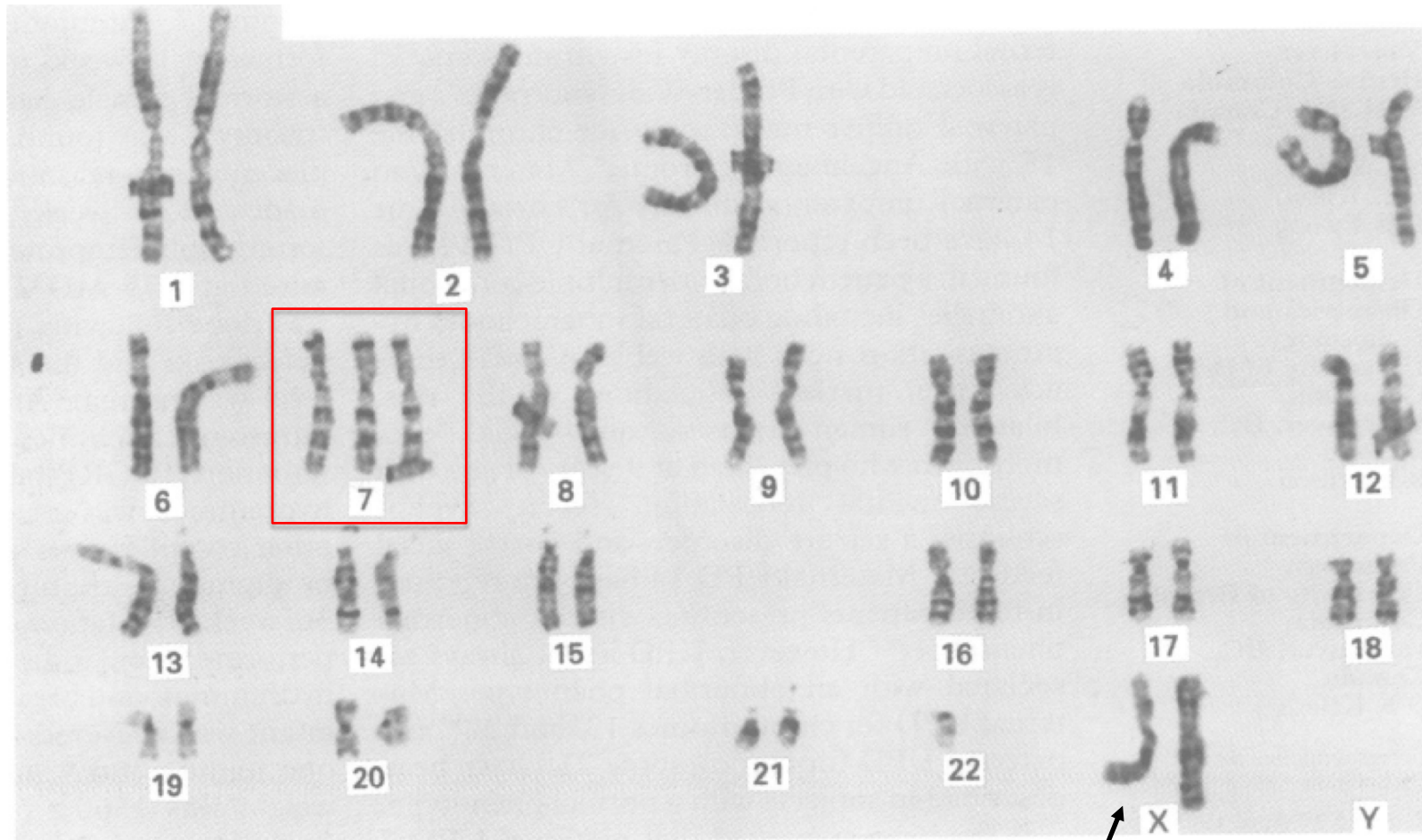




Biopsie du placenta

Chorionic villi sampled
at 11 weeks' gestation.

Caryotype du placenta :



47, XX +7

fille

Un cas réel (1995) :

The proband was born to a **42 year old** gravida2, term 1, aborta 0, living 1 mother at 36 weeks' gestation.

Chorionic villi sampling (CVS) was performed at 9 weeks 6 days for an indication of advanced maternal age. Cultured preparations of CVS showed **complete non-mosaic trisomy 7**.

Amniotic fluid cell culture performed at 12 weeks 6 days of gestation showed **a normal female karyotype**. No evidence of trisomy 7 was found.

A diagnosis of confined placental mosaicism (CPM) for trisomy 7 was made.

Après la naissance : croissance inférieure à la norme

L'enfant dont le placenta présentait une trisomie du chromosome 7 montre une **disomie uniparentale** du chromosome 7 !

Table 2 Molecular analysis (microsatellites sur le chromosome 7)

<i>Marker</i>	<i>Mother</i>	<i>Father</i>	<i>Child/amnion</i>
p arm			
D7S513	2,3	1,2	2,3
D7S516	1,2	2,3	1,2
Pericentromeric			
EGF	1,2	2,3	1,2
ELN	2,2	1,3	2,2
D7S482	1,2	3,3	1,2
q arm			
D7S440	1,2	3,4	1,2
D7S515	2,4	1,3	2,4
CFTR-intron 17 CA	1,1	2,2	1,1
D7S495	1,2	1,1	1,2
D7S483	2,3	1,2	2,3

Disomie Uniparentale

Pas de crossover dans la région péracentromérique

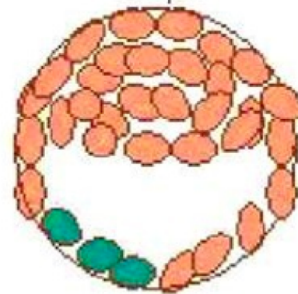
Trisomie :

origine somatique

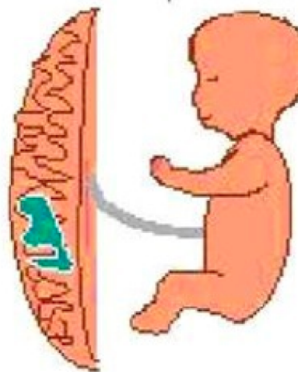
origine méiotique

Zygote
normal

46



Blastocyste
mosaïque

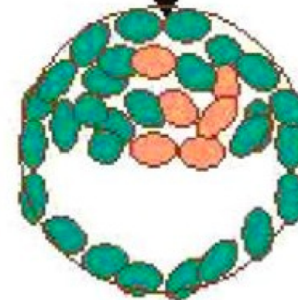


47/46
placenta
46 fetus

(a)

47

Zygote
trisomique



« trimomy rescue »

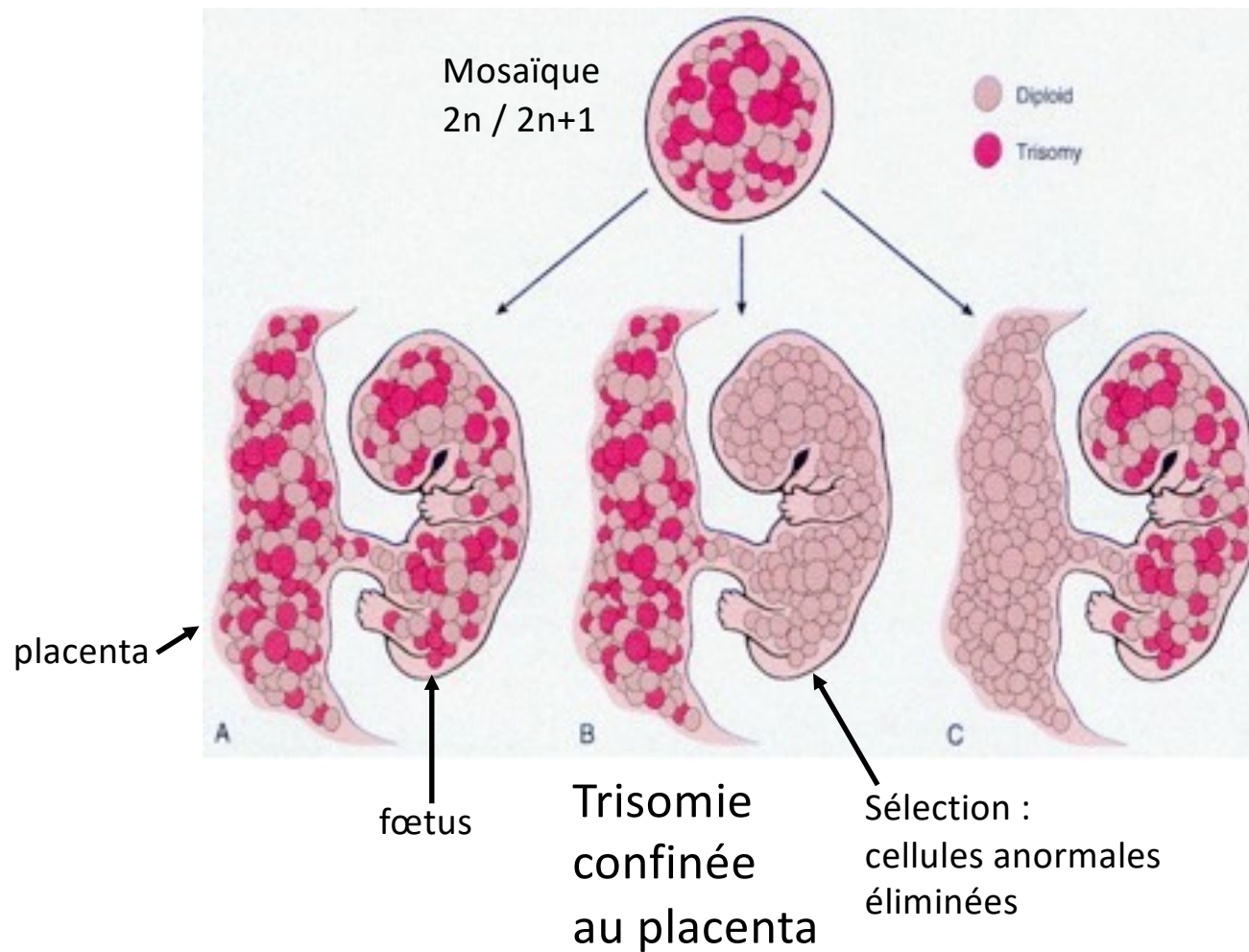


At risk of:
poor fetal
growth,
mal formation,
intrauterine
death,
fetal UPD

(b)

Le placenta tolère
mieux que le fœtus
les anomalies
chromosomiques.

Une limitation de la biopsie de villosités choriales :
l'aneuploïdie confinée au placenta.



Dans le cas présenté, la disomie uniparentale pour le chromosome 7 a été découverte parce que la croissance de l'enfant était anormale.

Aujourd'hui nous savons :

- quand un enfant reçoit 2 chromosomes 7 **de sa mère**, sa croissance est anormale. (petite taille)
- quand un enfant reçoit 2 chromosomes 7 **de son père**, l'enfant est normal.

En résumé cette fillette avait

- une trisomie 7 dans son placenta
- un caryotype normal (2 chromosomes 7)
- une disomie uniparentale du chromosome 7

Ce cas ne peut pas être expliqué par la complémentation de gamète.

Ce cas s'explique par la correction d'une trisomie d'une trisomie 7.

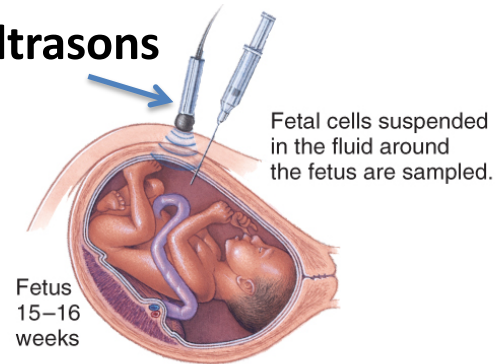
Dans 2/3 des cas, la correction pouvait donner un enfant normal;

Dans 1/3 des cas, la correction aboutit à une disomie uniparentale.

Tests prénataux : ultrasons

◇ **invasifs**

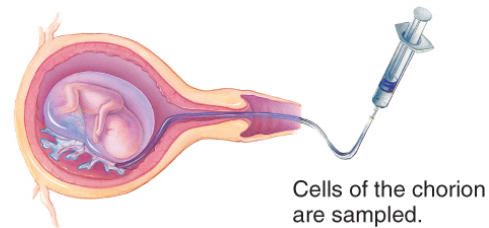
amniocentèse



a. Amniocentesis

15^{ème} semaine

choriocentèse

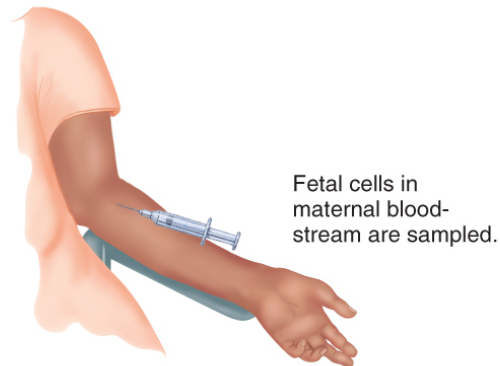


b. Chorionic villus sampling

12^{ème} semaine

◇ **non invasif**

cellules fœtales
dans la circulation
maternelle



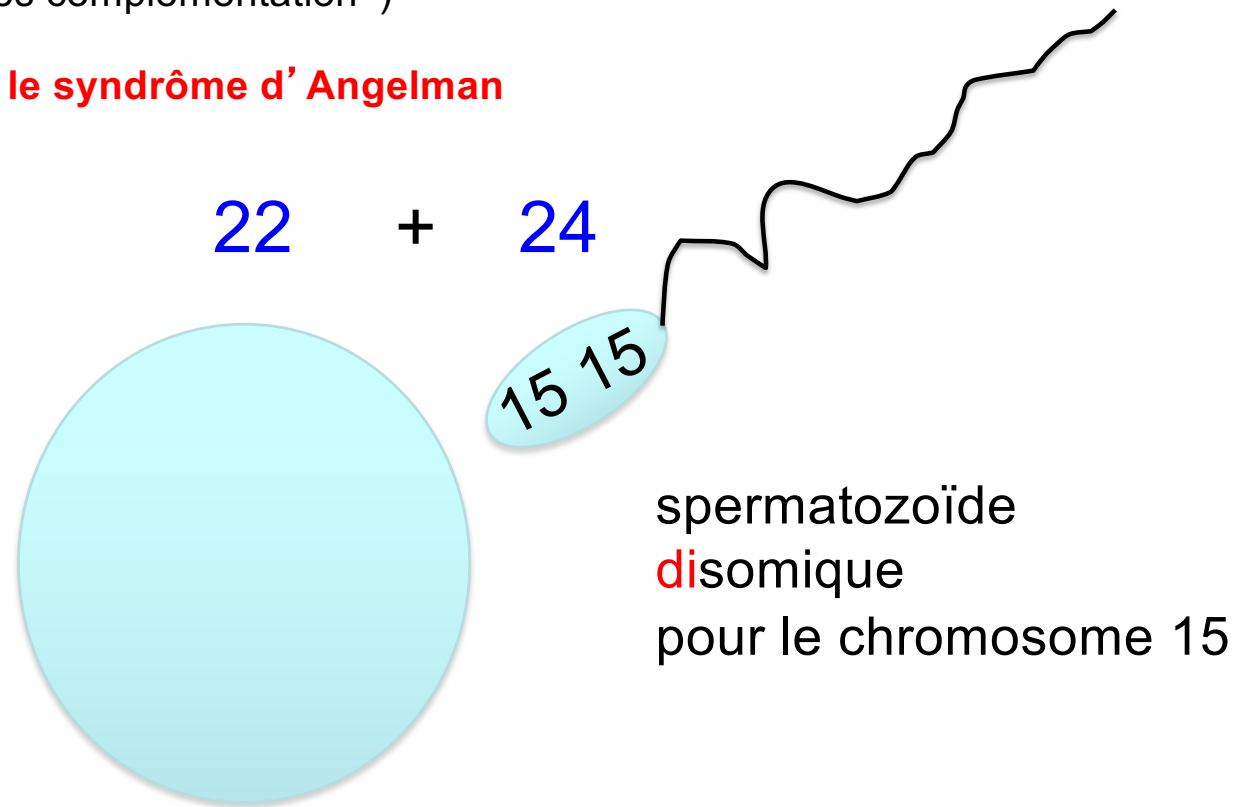
c. Fetal cell sorting

10^{ème} semaine

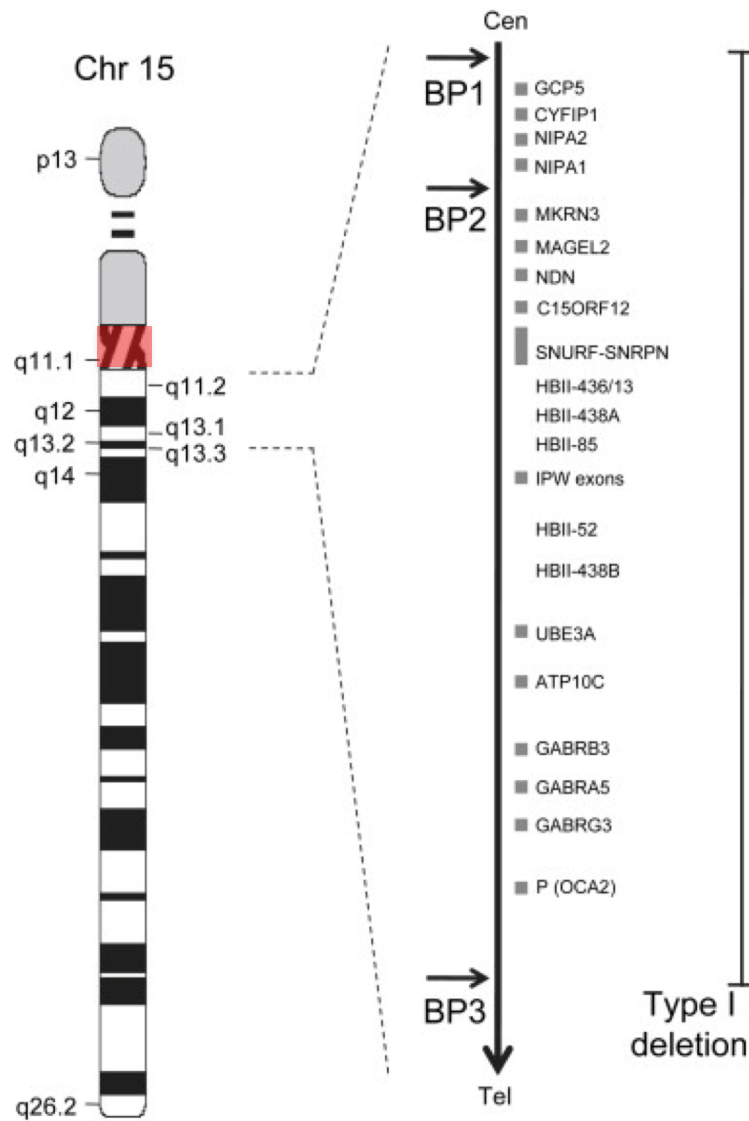
Disomie uniparentale :

("gametes complementation")

Exemple : le syndrome d'Angelman



Ovocyte **nullisomique**
pour le chromosome 15



Délétion la plus grande : type I

cassure au break point 1 (BP1)

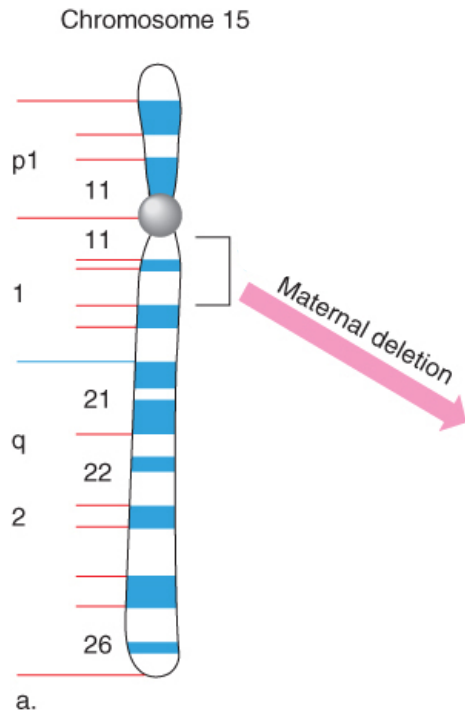
cassure au break point 3 (BP3)

réparation incorrecte du chromosome

→ 6' 8000' 000 bases perdues

Le gène UBE3A est le gène critique causant le syndrome d'Angelman

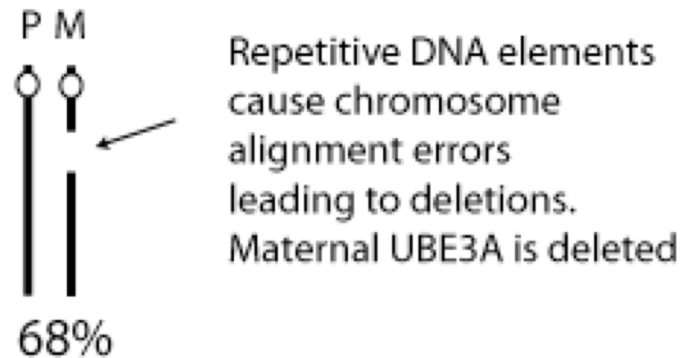
4 mécanismes moléculaires aboutissent à la perte de fonction de UBE3A



Délétion sur le
15 **maternel**

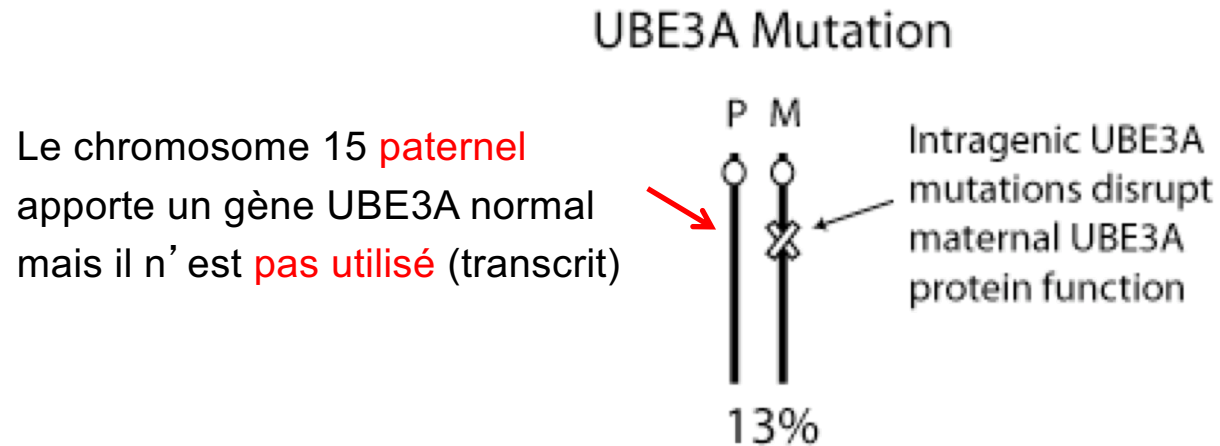
Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

Deletion



Le chromosome 15 paternel apporte un gène UBE3A normal mais il n'est pas utilisé (transcrit)

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms



Une mutation ponctuelle inactivant le gène **UBE3A** cause les mêmes symptômes qu'une délétion.

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

Disomie uniparentale du chromosome 15 :

$$22 + 24 = 46$$

- 0 chromosome 15 maternel
- 2 chromosomes 15 paternels

Deux chromosomes 15 **paternels** apportent 2 gènes UBE3A normaux mais ils ne sont **pas utilisés** (transcrits)

UPD

P P



3%

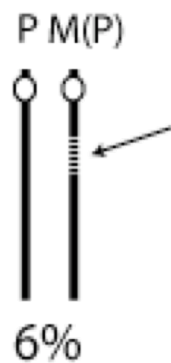
Trisomie 15 corrigée
après la fécondation

Mitotic or meiotic errors remove the entire maternal 15 chromosome and it is replaced by a normal paternal chromosome. Maternal UBE3A is absent

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

Le chromosome 15 d'origine maternelle
n'est pas reconnu comme d'origine maternelle
car il n'a pas une empreinte maternelle correcte.

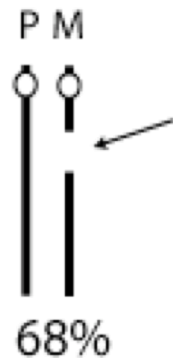
Imprinting Center Defect



A defect in the Imprinting Center shuts down maternal UBE3A activity, similar to the shut-off normally seen on the normal paternally-derived chromosome.

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

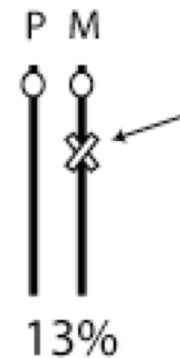
Deletion



Repetitive DNA elements cause chromosome alignment errors leading to deletions. Maternal UBE3A is deleted

68%

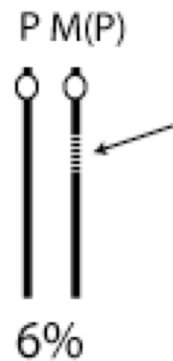
UBE3A Mutation



Intragenic UBE3A mutations disrupt maternal UBE3A protein function

13%

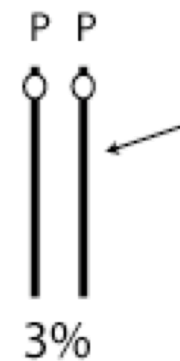
Imprinting Center Defect



A defect in the Imprinting Center shuts down maternal UBE3A activity, similar to the shut-off normally seen on the normal paternally-derived chromosome.

6%

UPD

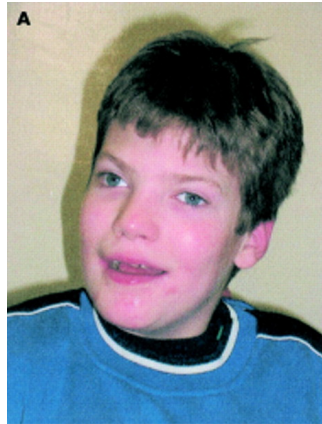


Mitotic or meiotic errors remove the entire maternal 15 chromosome and it is replaced by a normal paternal chromosome. Maternal UBE3A is absent

3%

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

deletion



uniparental disomy.

(2 *paternal* copies of chr. 15)



imprinting defect

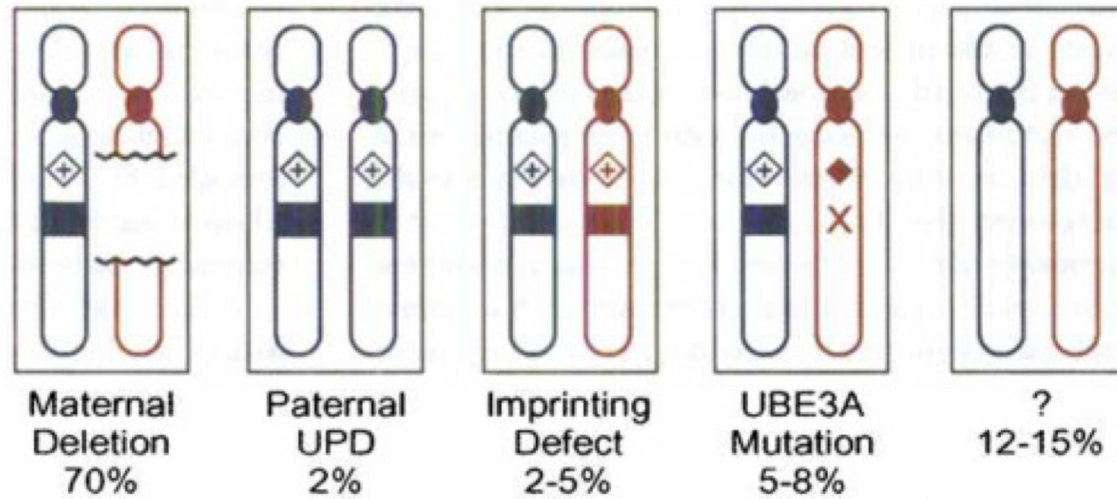


UBE3A mutation.

mêmes symptômes quelle que soit la cause moléculaire



Angelman Syndrome



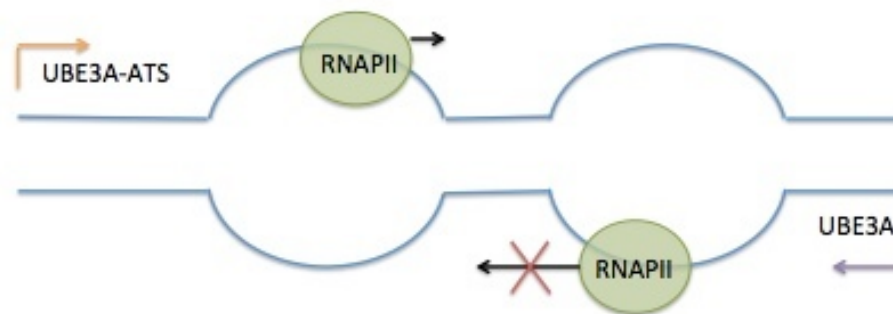
Active PWS-related genes
 Inactive PWS-related genes

Active AS-related genes
 Inactive AS-related genes

UBE3A Mutation

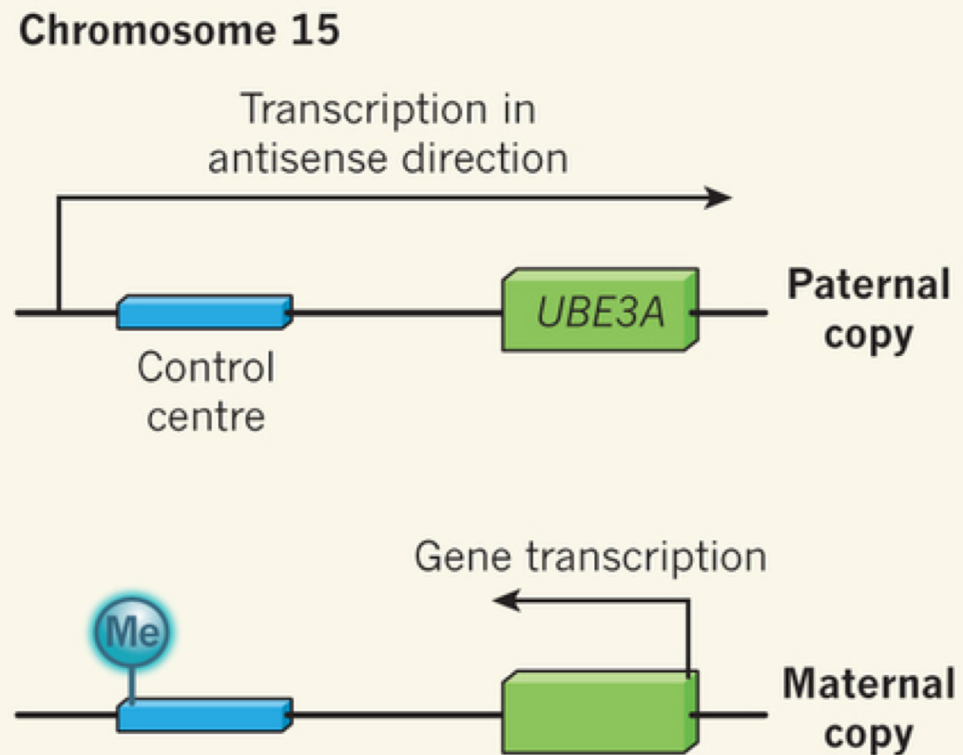
Mécanisme de l'expression exclusivement maternelle du gène UBE3A

Collision model for UBE3A silencing via UBE3A-ATS

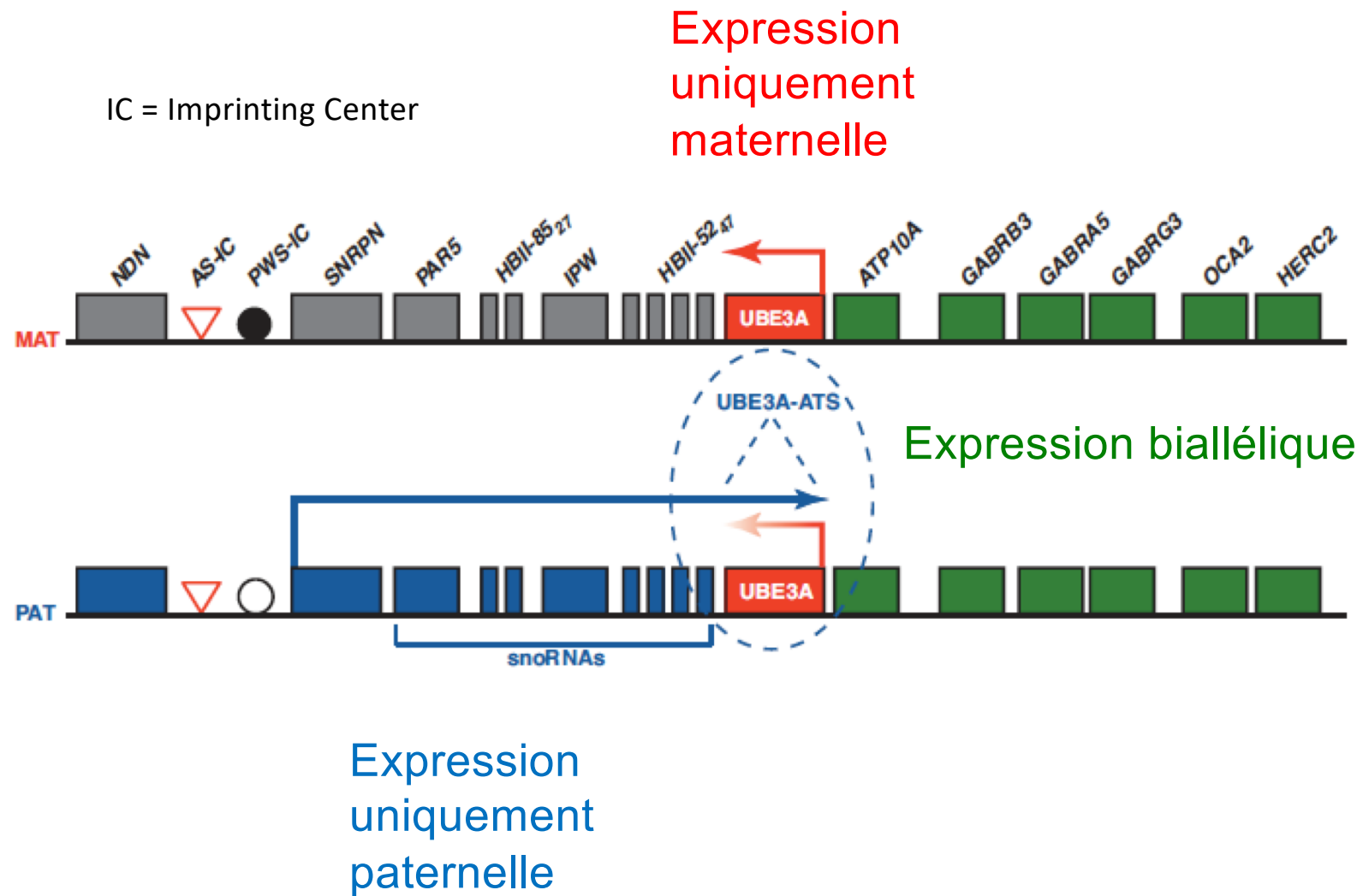


<https://en.wikipedia.org/wiki/UBE3A>

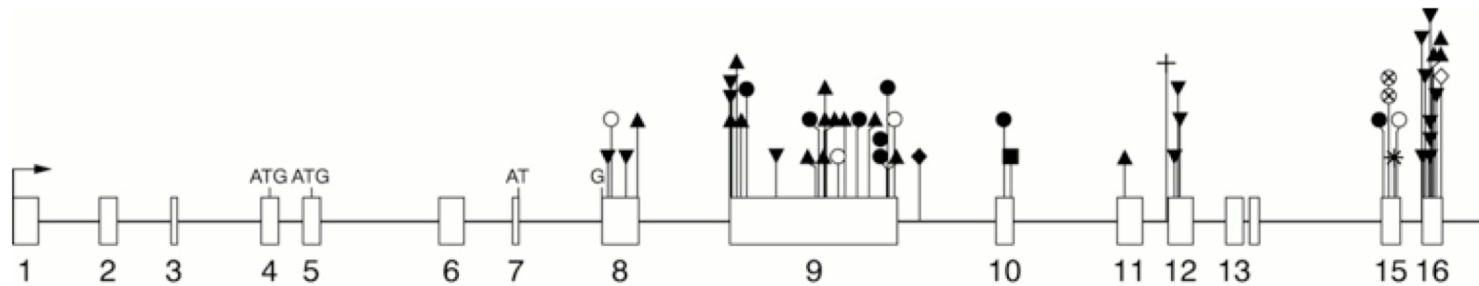
Mécanisme moléculaire de l'expression monoallélique maternelle



La méthylation
inactive une
région promotrice



Mutations inactivant le gène UBE3A



▼ Out of frame insertion

▲ Out of frame deletion

◆ Splicing mutation

■ Out of frame deletion/insertion

● Nonsense mutation

○ Missense mutation

* In frame insertion

⊗ In frame deletion

◇ In frame deletion – elongated protein

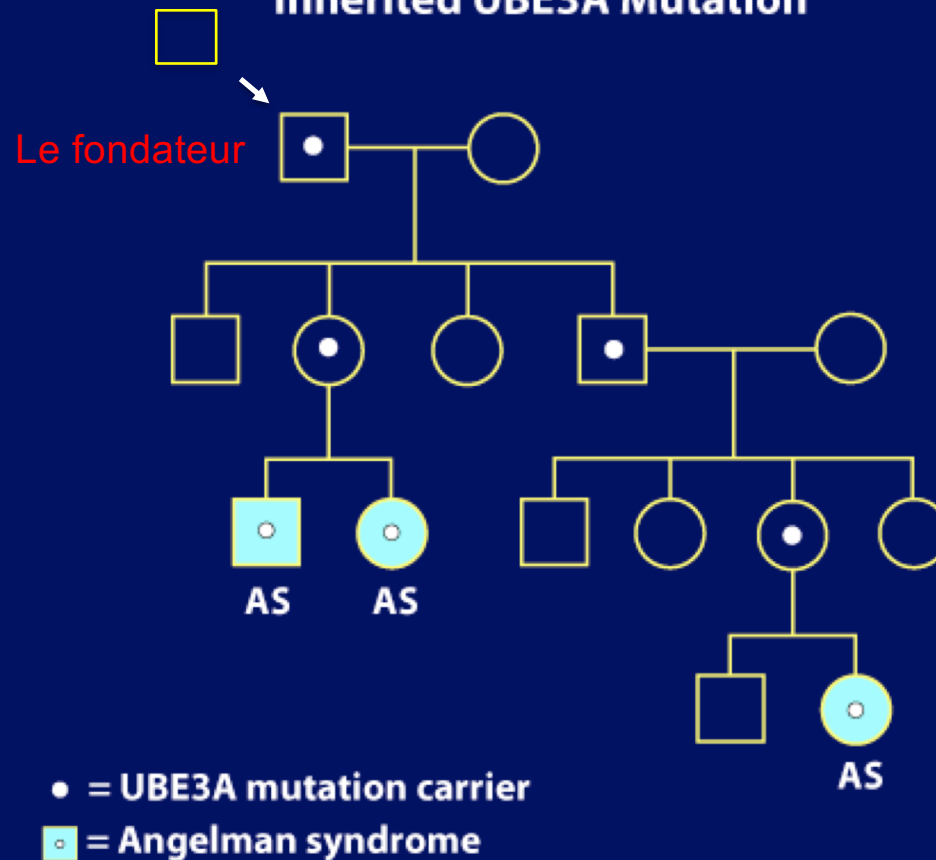
+ Putative splicing mutation

Le syndrome d' Angelman est une maladie
généralement *sporadique*
rarement *familiale*.

Les patients ont rarement des enfants !

Mutation *de novo*
dans la gonade
paternelle

Example of Imprinting Inheritance in Familial AS: Inherited UBE3A Mutation



Une femme
hétérozygote
à 50% de risque
de transmettre
la maladie

Les patients transmettent très
rarement la maladie.

Le syndrome d' Angelman peut-être une maladie **monogénique** :

déficiencia en UBE3A

Mutation ponctuelle du gène UBE3A chez les humains
(généralement hétérozygotes Ube3A ⁺ / ⁻)

Knockout du gène UBE3A chez les souris

Hétérozygotes :



m⁻ / p⁺

malade



m⁺ / p⁻

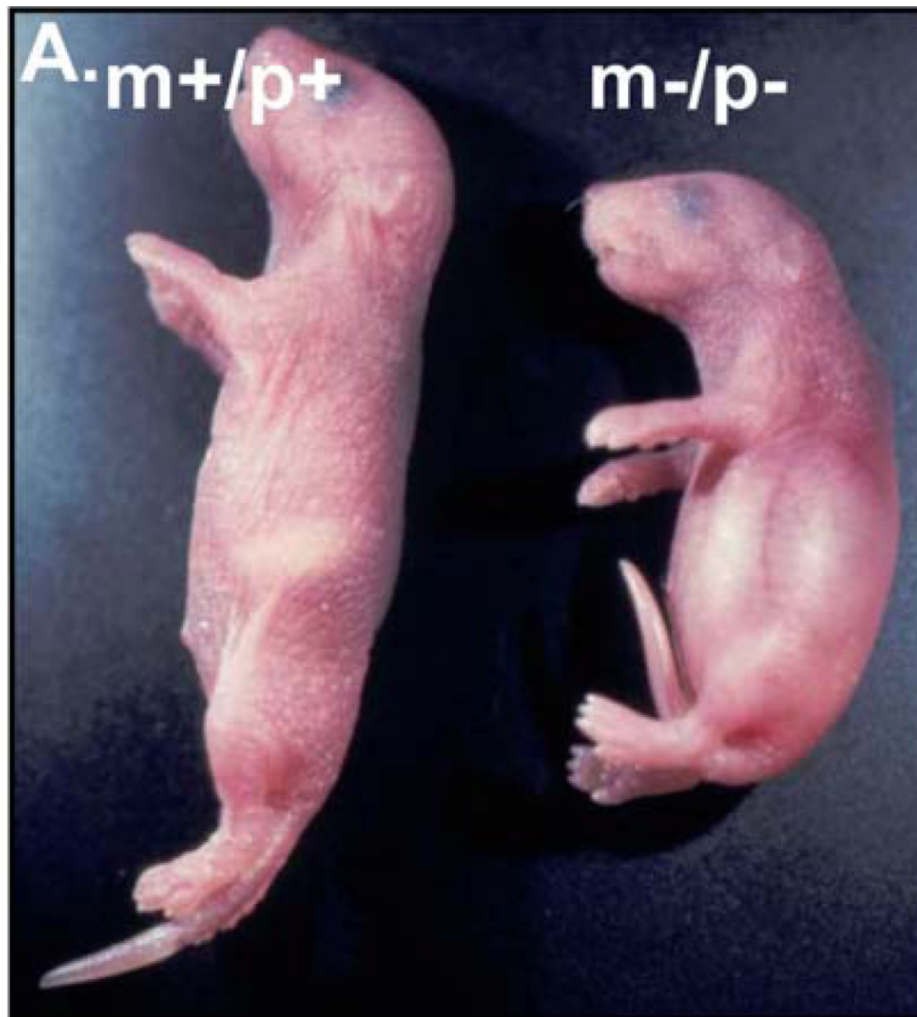
normale

Homozygotes :



m⁻ / p⁻

malade mais viable
jusqu'à la naissance



Mortalité prénatale

Fente palatine

Absence totale
de Ube3A dans
tous les tissus