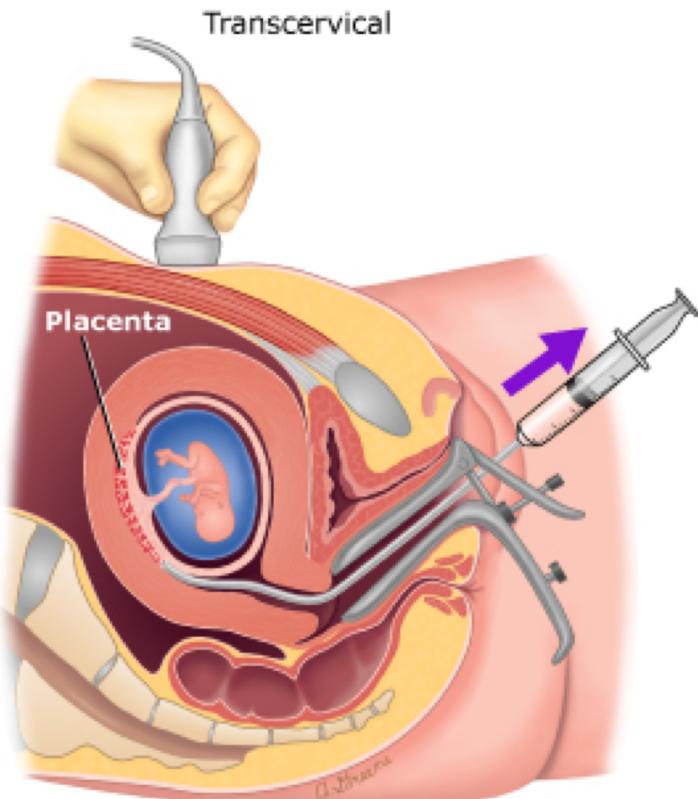
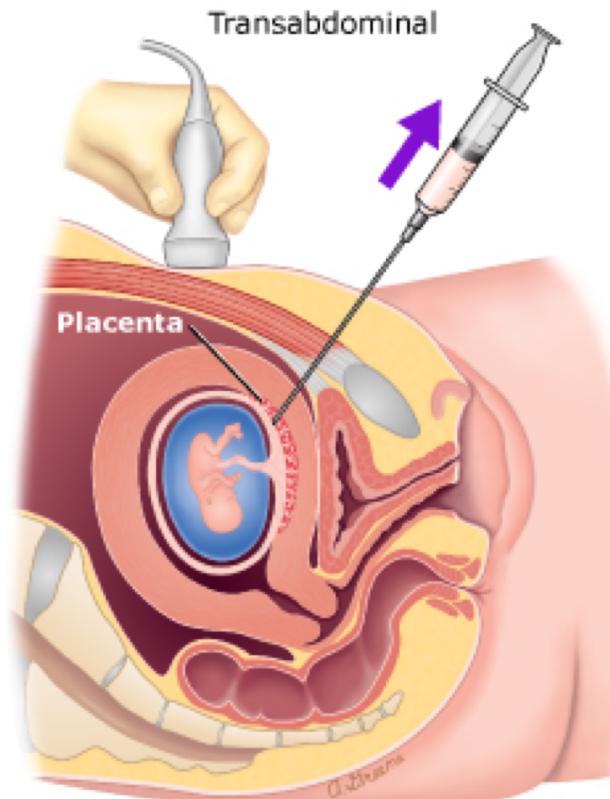


Deux types de tests prénataux :

Biopsie de villosités choriales

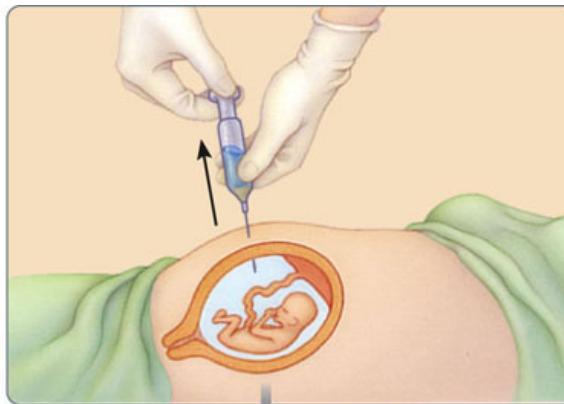


Amniocentèse

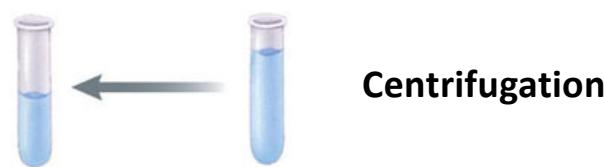


Amniocentèse :

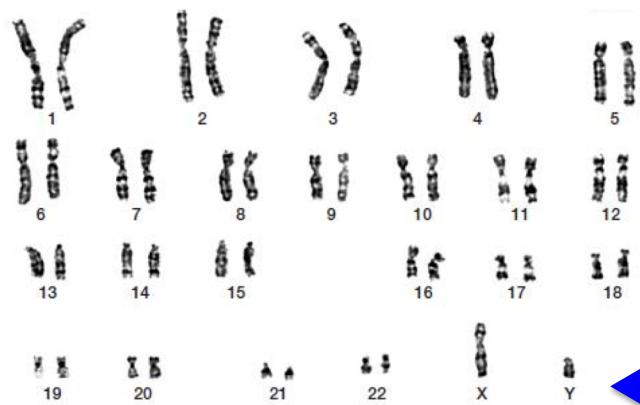
Prélèvement de ~ 20 ml de liquide amniotique contenant des cellules fœtales en suspension (désquamées de la peau fœtale)



Analyse biochimique du liquide amniotique



Analyse des cellules fœtales
→ détermination du sexe

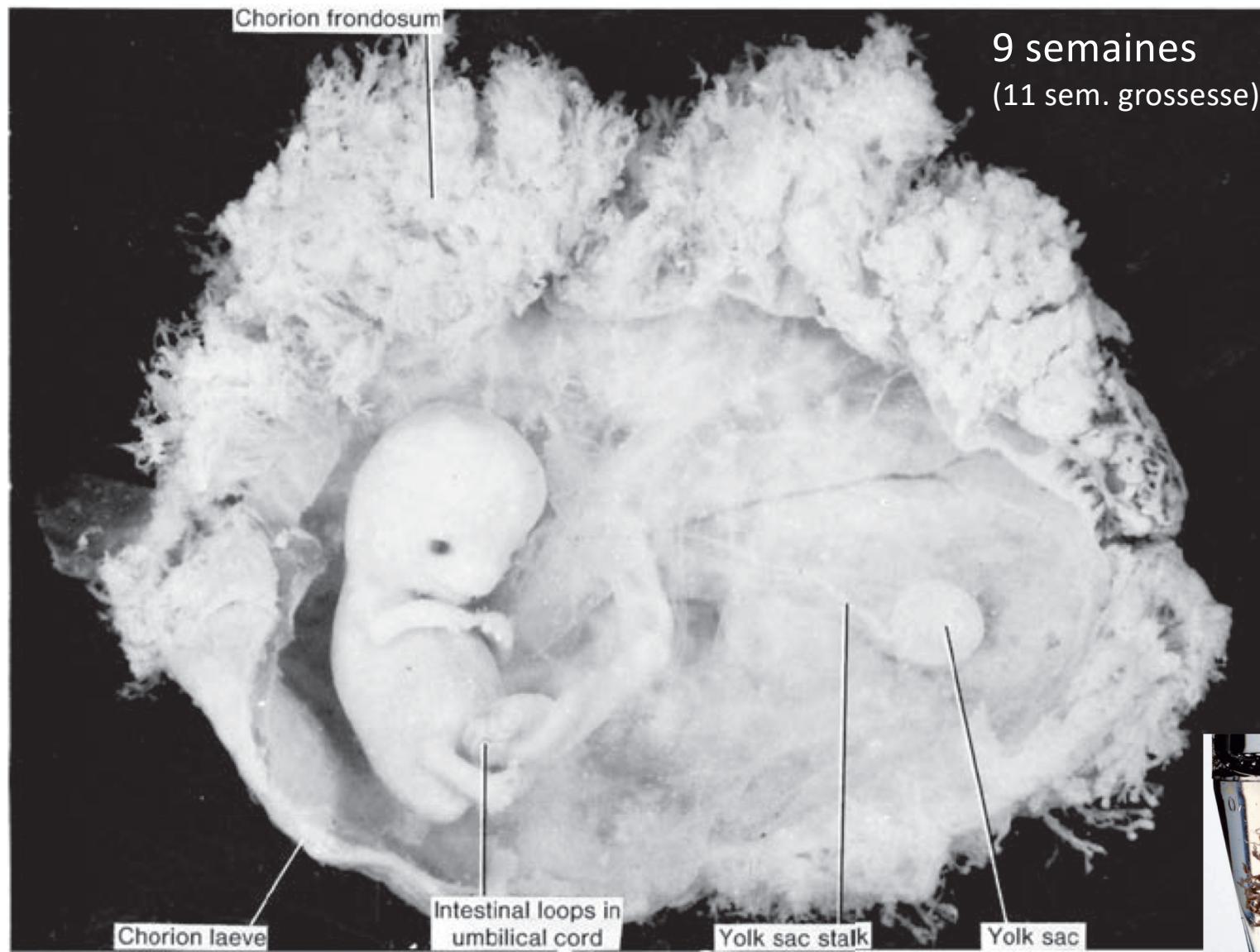


Les cellules fœtales sont séparées du liquide.

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



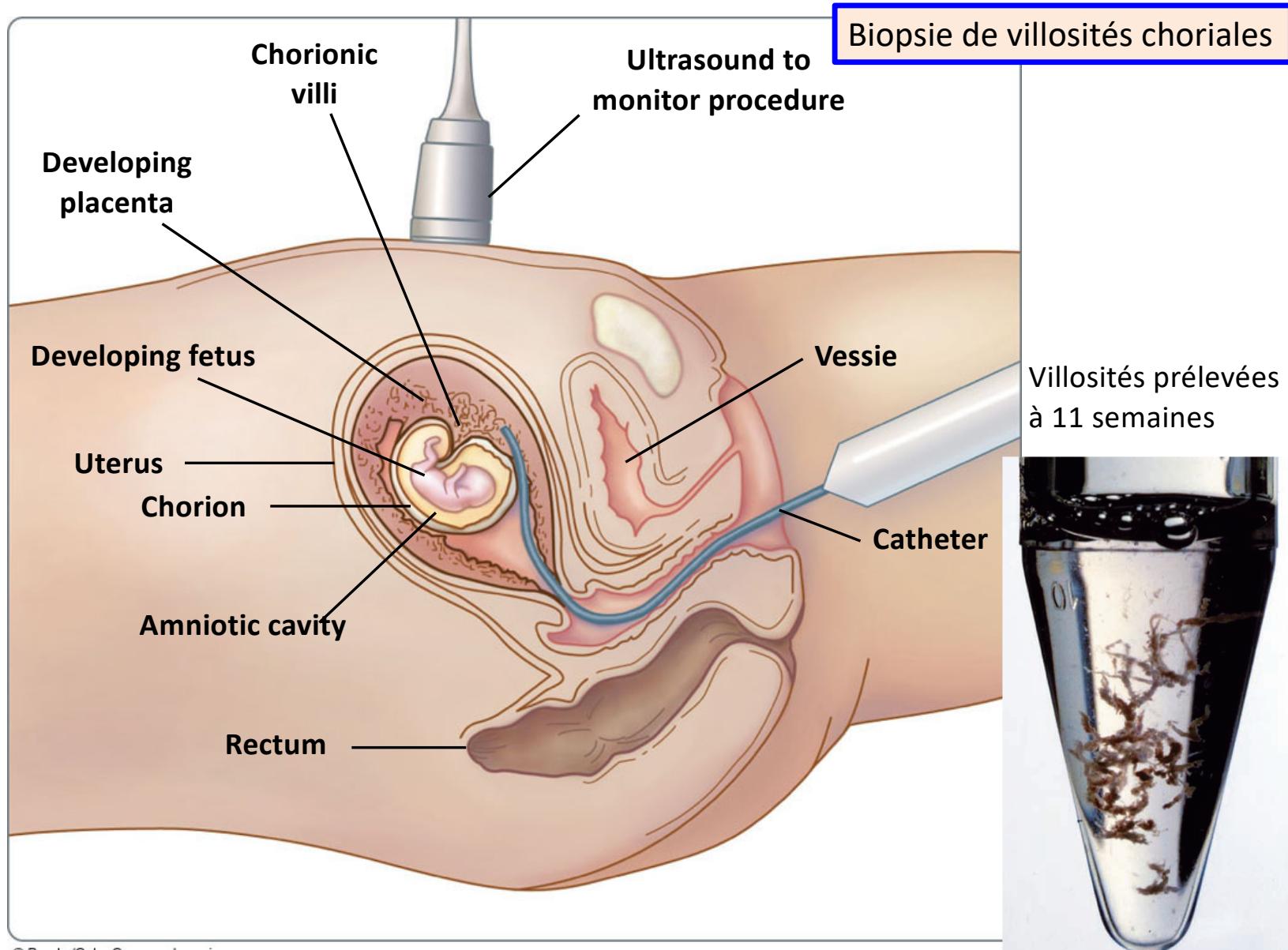
analyse du caryotype



Embryon humain : 8^{ème} semaine



10^{ème} semaine de grossesse





Biopsie du placenta

Chorionic villi sampled
at 11 weeks' gestation.

Caryotype du placenta :



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 !

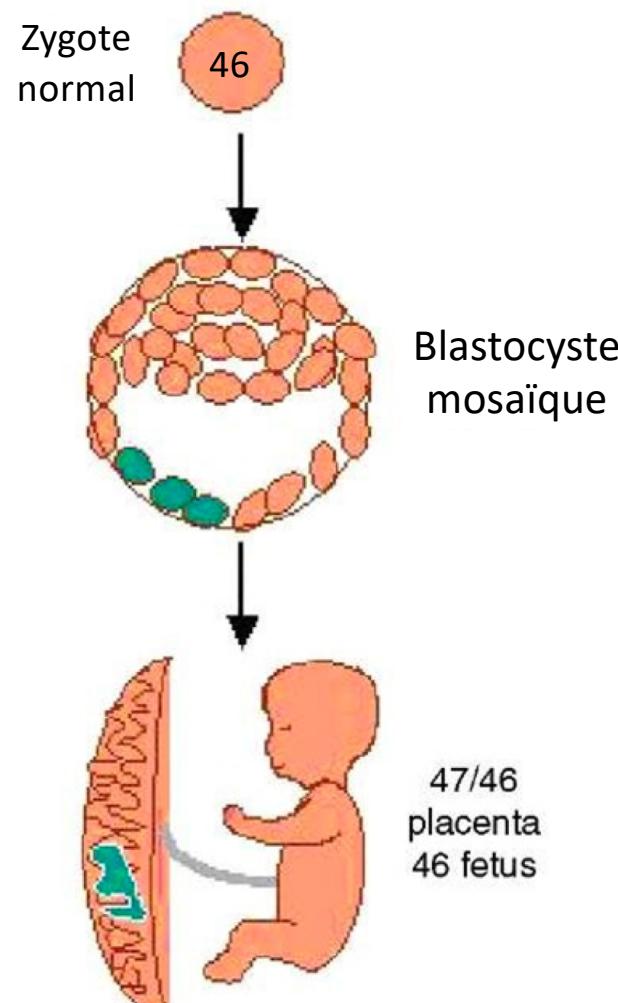
Table 2 Molecular analysis (microsatellites sur le chromosome 7)

<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

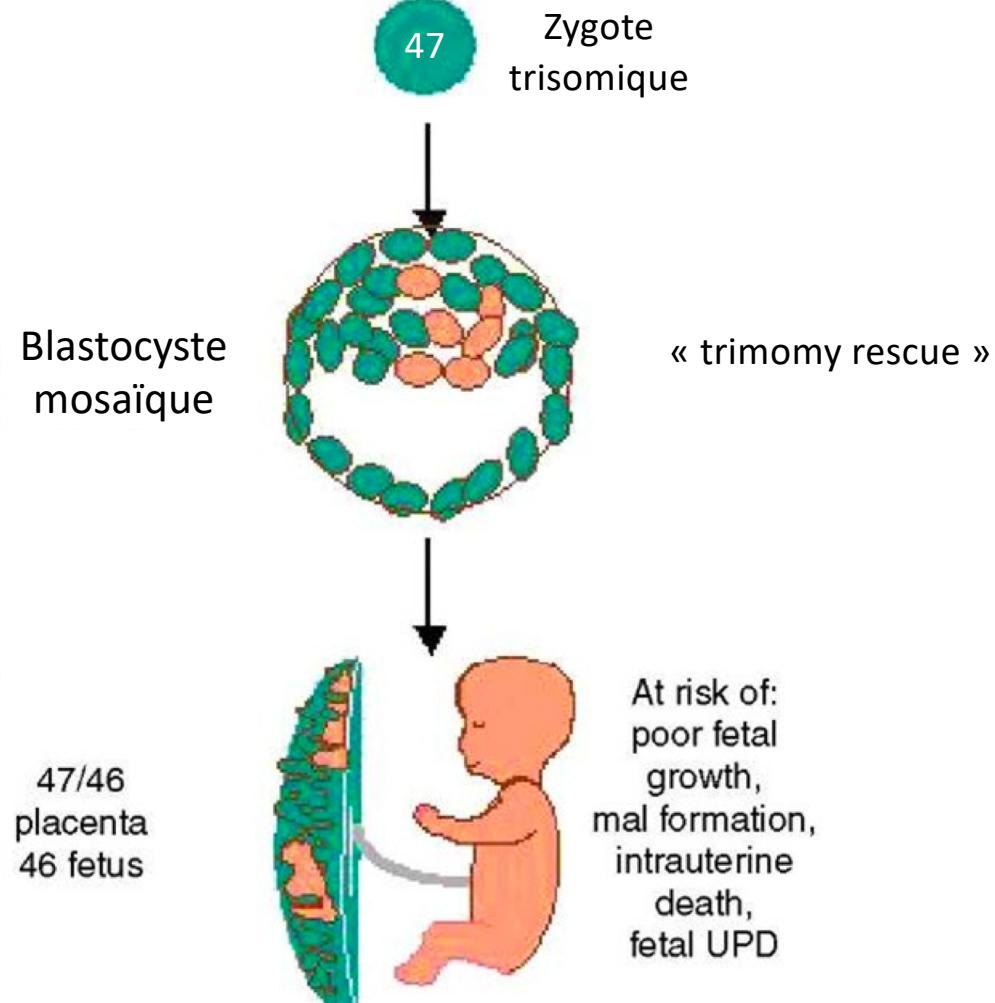
Pas de crossover dans la région péricentromérique

Trisomie : origine somatique



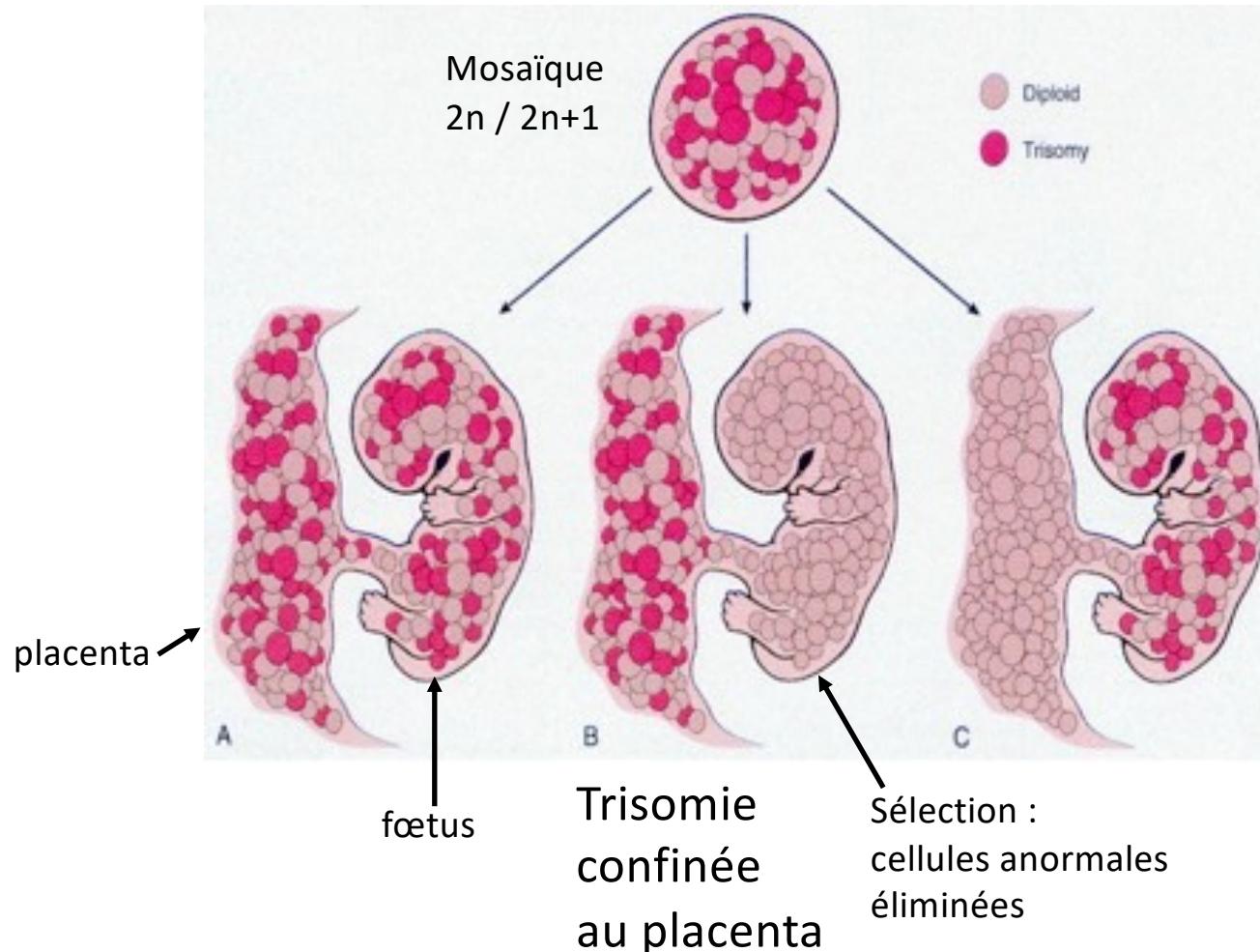
(a)

origine méiotique



(b)

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.

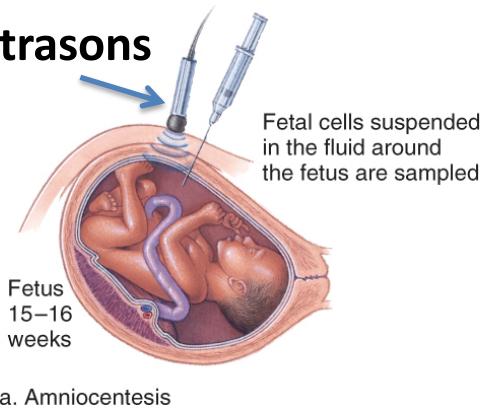
Dans 2/3 des cas, la correction pouvait donner une enfant normal;

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

Tests prénataux : ultrasons

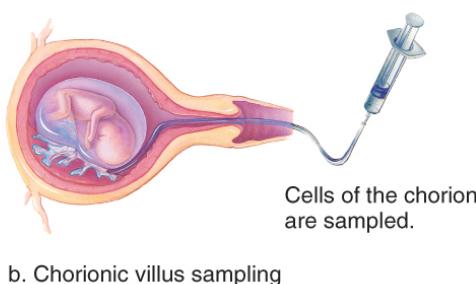
◊ invasifs

amniocentèse



15^{ème} semaine

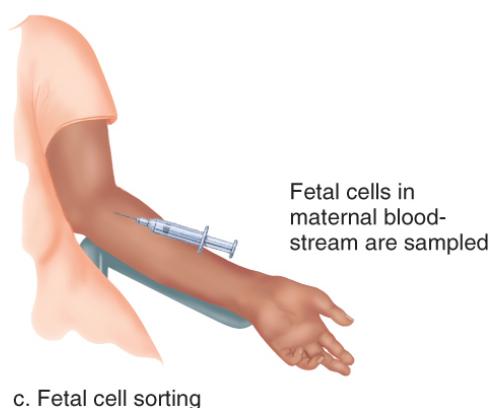
choriocentèse



12^{ème} semaine

◊ non invasif

cellules fœtales
dans la circulation
maternelle

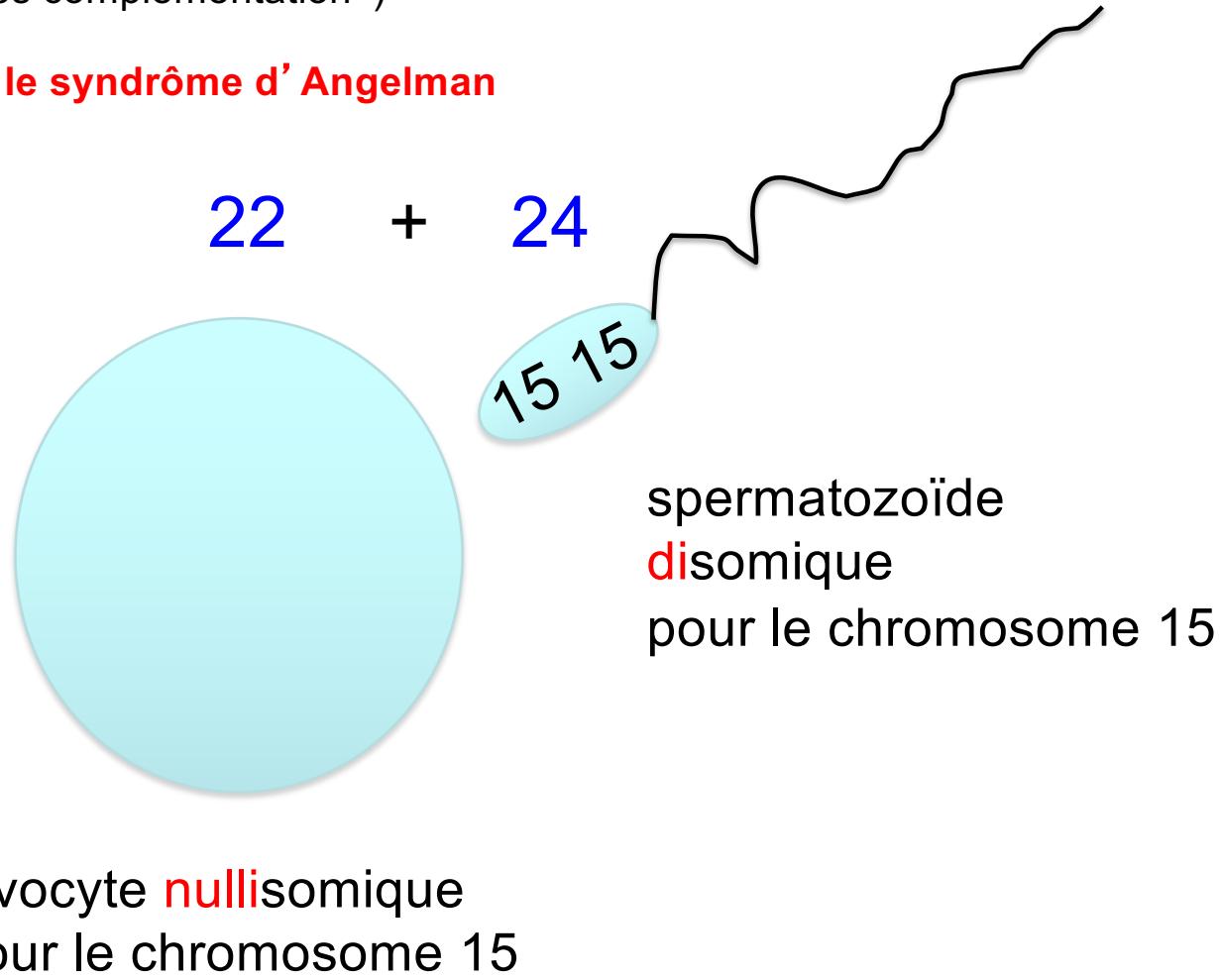


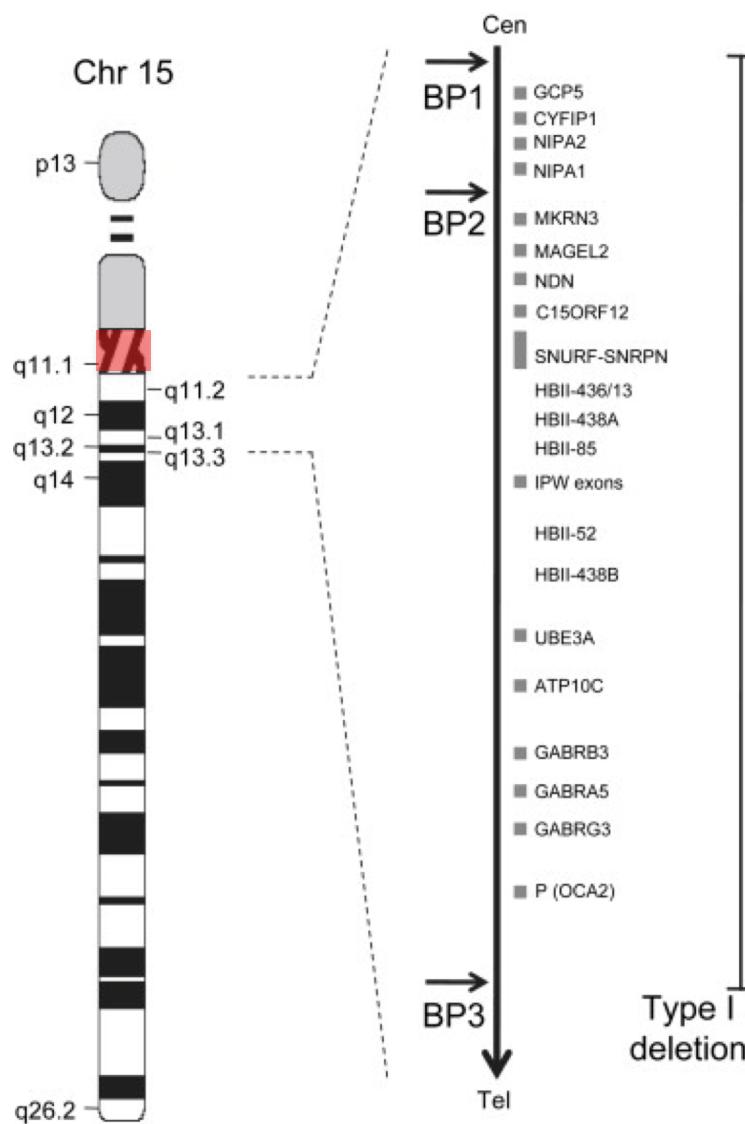
10^{ème} semaine

Disomie uniparentale :

("gametes complementation")

Exemple : le syndrome d' Angelman





Délétion la plus grande : type I

cassure au break point 1 (BP1)

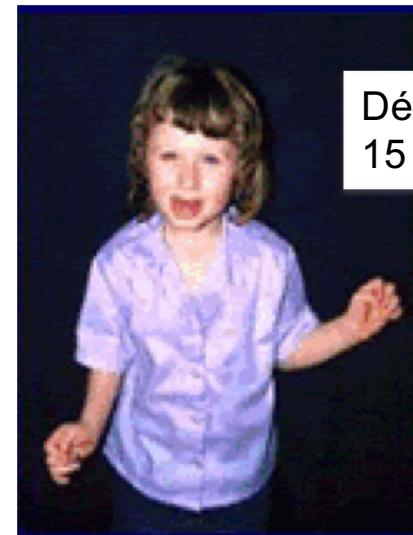
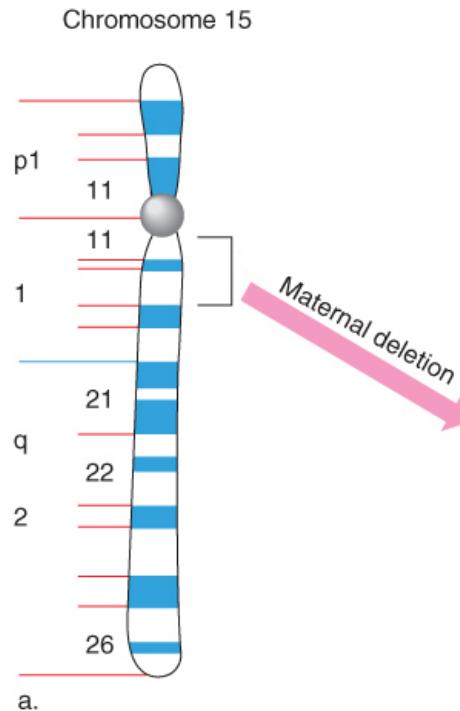
cassure au break point 3 (BP3)

réparation incorrecte du chromosome

→ 6' 8000' 000 bases perdues

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

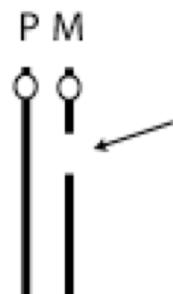
4 mécanismes moléculaires aboutissent à la perte de fonction de UBE3A



Délétion sur le
15 maternel

Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

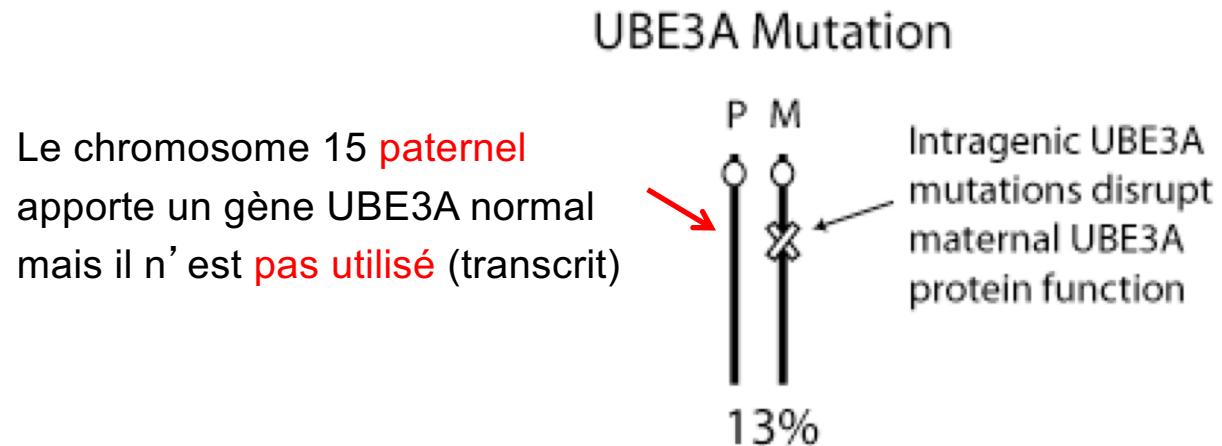
Deletion



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

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.

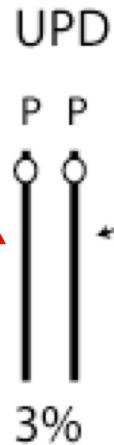
Angelman syndrome (AS) : 4 genetic mechanisms

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)



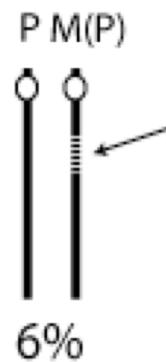
Trisomie 15 corrigée
après la fécondation

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.

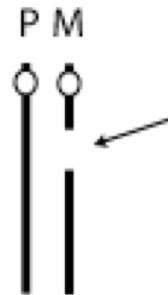
Imprinting Center Defect



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

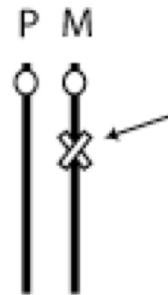
Deletion



68%

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

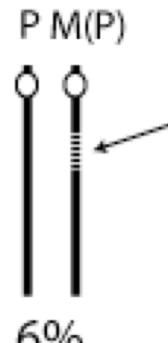
UBE3A Mutation



13%

Intragenic UBE3A mutations disrupt maternal UBE3A protein function

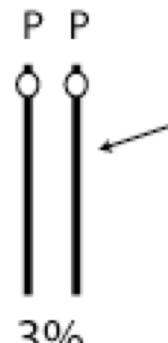
Imprinting Center Defect



6%

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

UPD



3%

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

deletion



uniparental disomy.

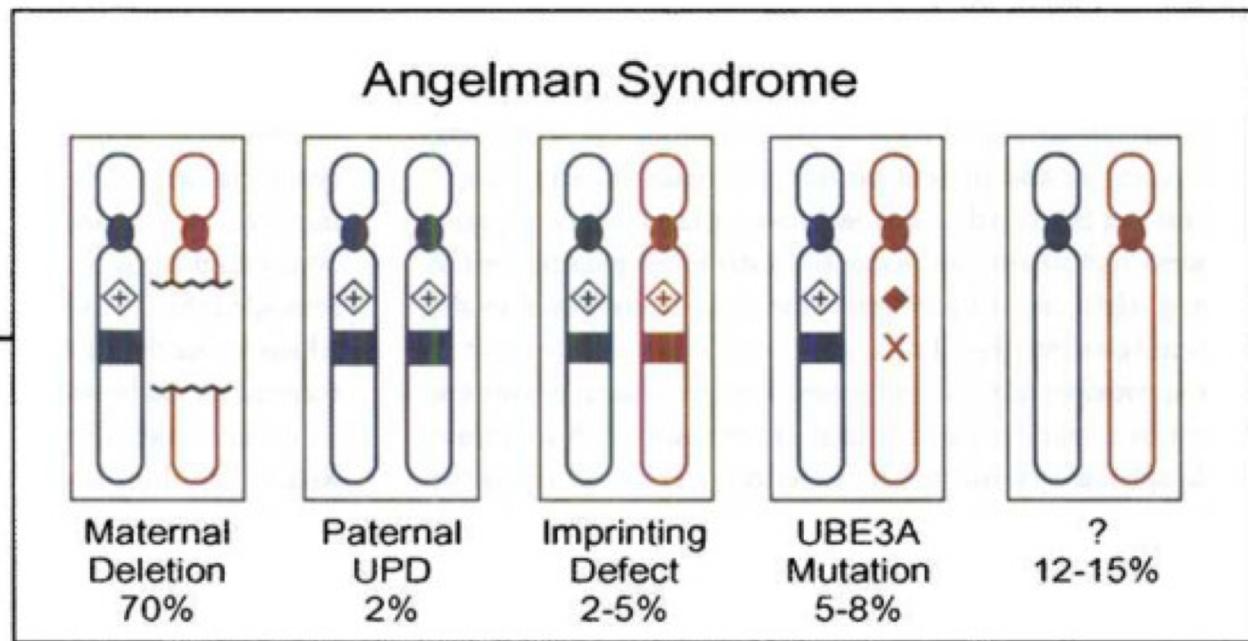
(2 *paternal* copies of chr. 15)

imprinting defect



UBE3A mutation.

mêmes symptômes quelle que soit la cause moléculaire



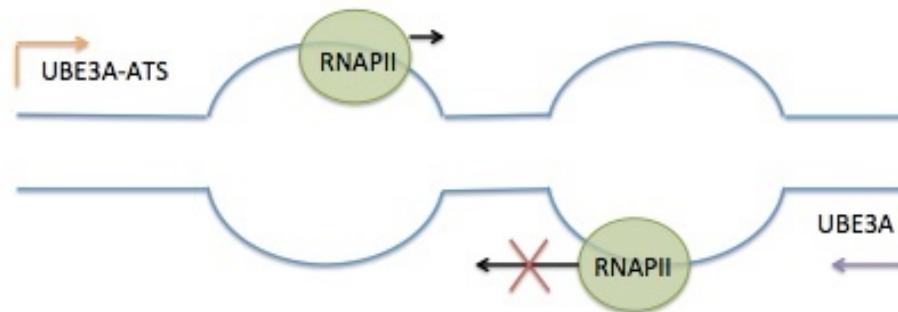
  Active PWS-related genes
  Inactive PWS-related genes

  Active AS-related genes
  Inactive AS-related genes

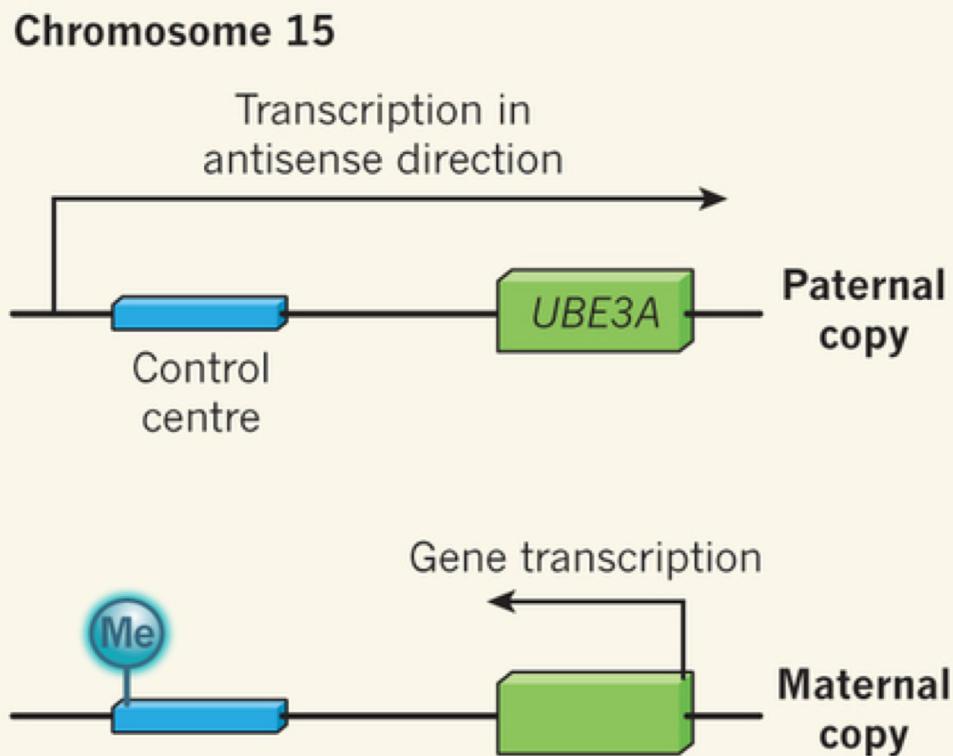
 UBE3A Mutation

Mécanisme de l'expression exclusivement maternelle du gène UBE3A

Collision model for UBE3A silencing via UBE3A-ATS



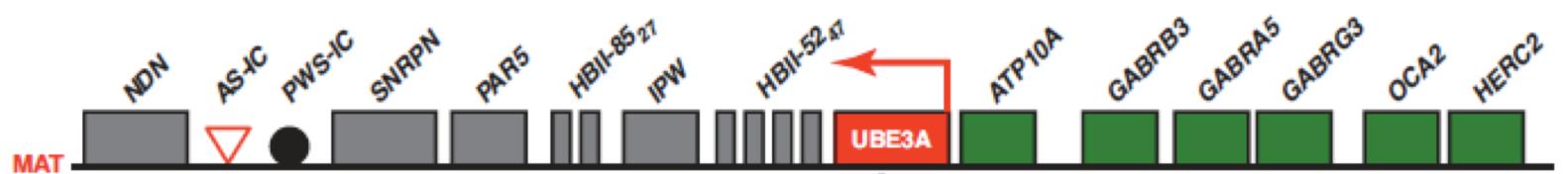
Mécanisme moléculaire de l'expression monoallélique maternelle



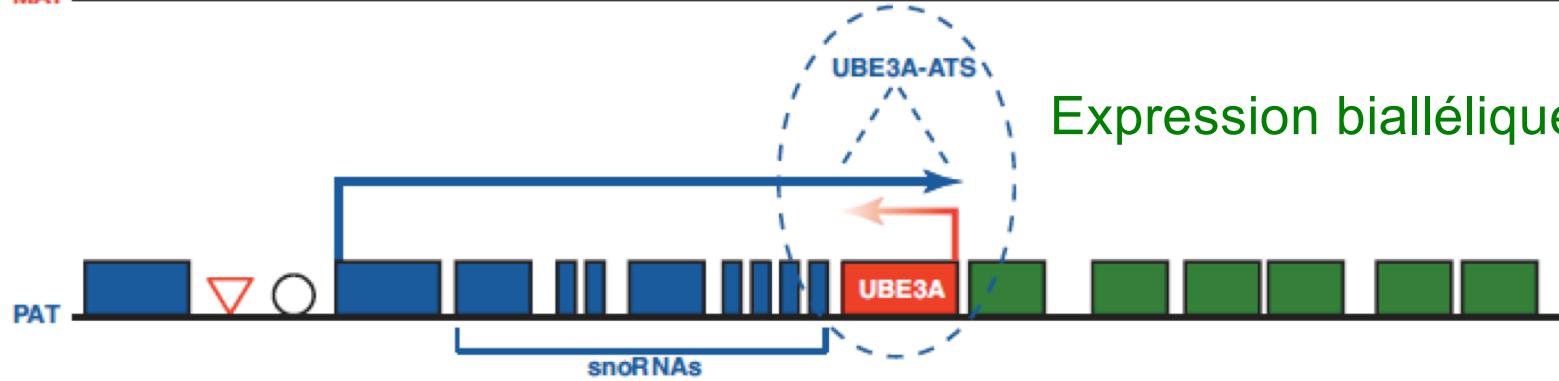
La méthylation inactive une région promotrice

IC = Imprinting Center

Expression
uniquement
maternelle

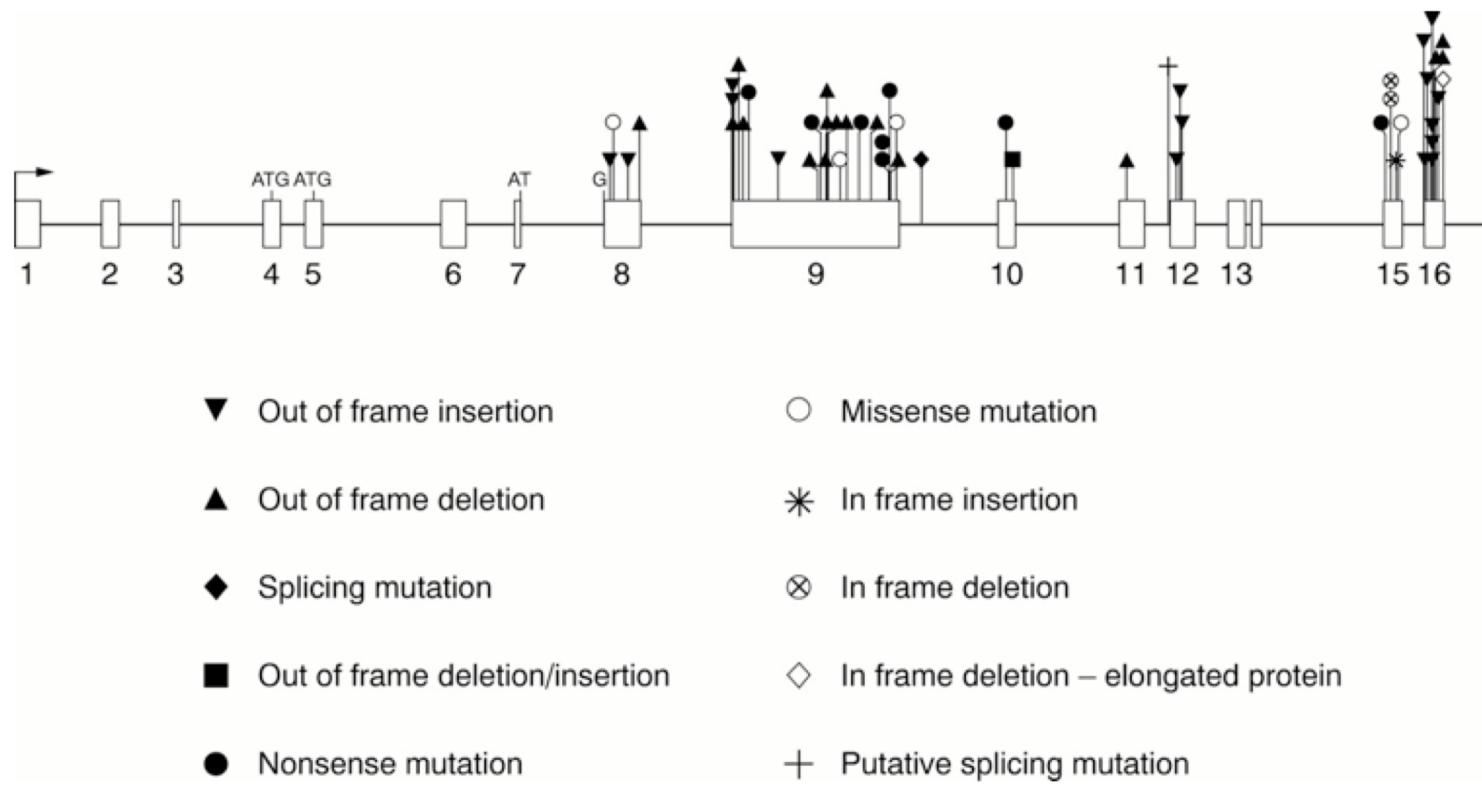


Expression biallelique



Expression
uniquement
paternelle

Mutations inactivant le gène UBE3A



Le syndrome d' Angelman est une maladie

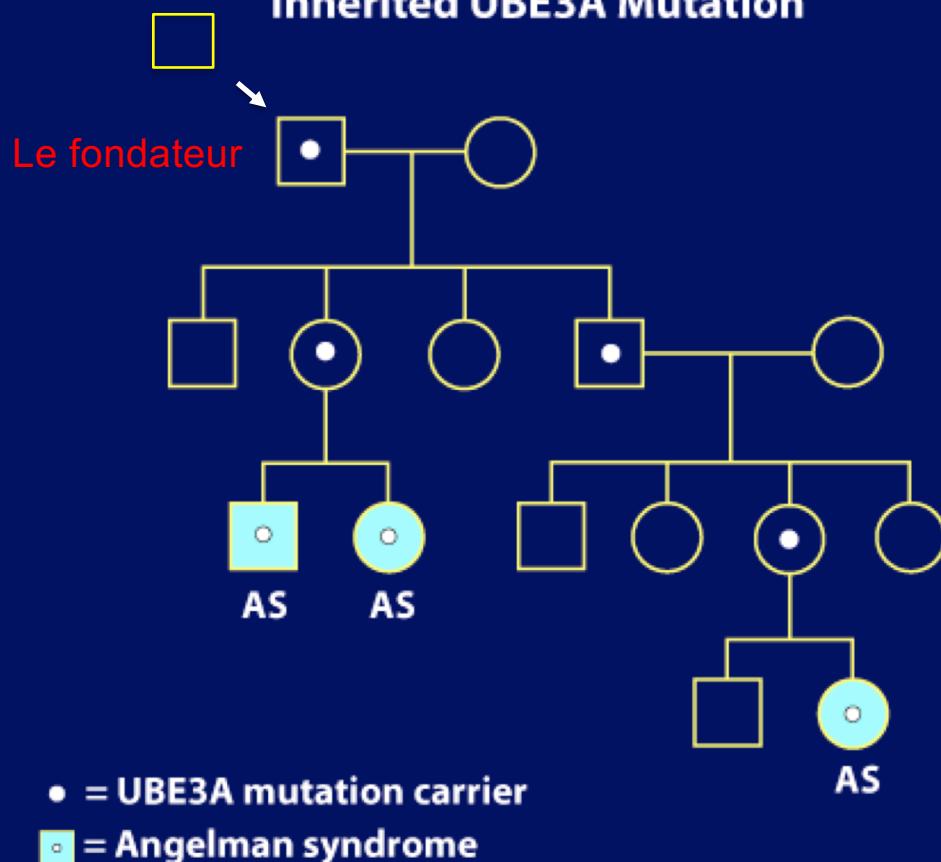
généralement ***sporadique***

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

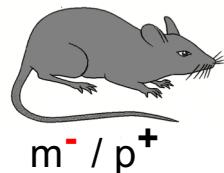
Les patients transmettent très
rarement la maladie.

Le syndrome d' Angelman peut-être une maladie **monogénique** :
déficience en UBE3A

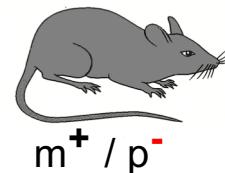
Mutation ponctuelle du gène UBE3A chez les humains
(généralement hétérozygotes $Ube3A^+ / ^-$)

Knockout du gène UBE3A chez les souris

Hétérozygotes :

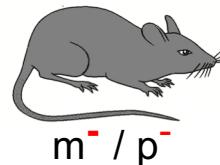


malade

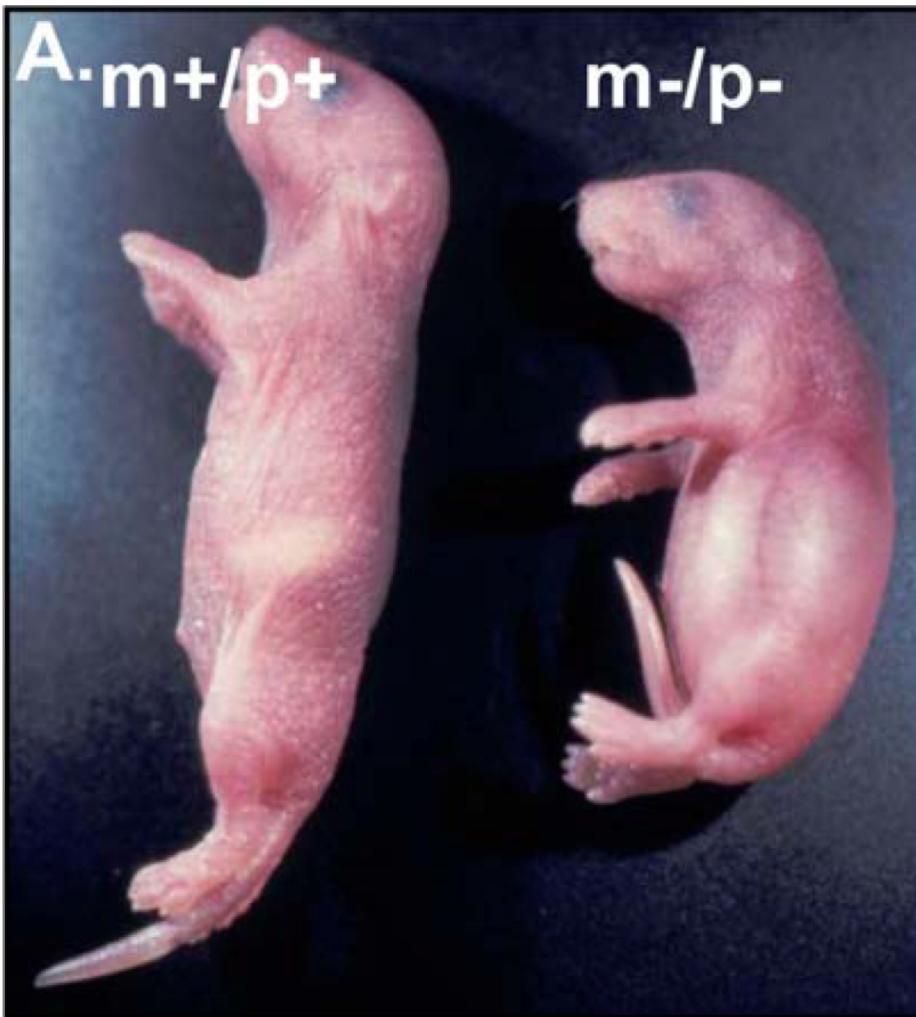


normale

Homozygotes :



malade mais viable
jusqu'à la naissance



Absence totale
de Ube3A dans
tous les tissus

Mortalité prénatale

Fente palatine