

Dominance et récessivité

Quelques données et concepts nouveaux

Les notions de dominance et de récessivité forment une des bases de la génétique classique. Elles n'ont acquis que récemment une interprétation moléculaire avec la possibilité d'analyser l'ADNc puis l'ADN génomique, mettant en évidence des contradictions qu'il est possible d'interpréter. La constatation la plus importante est que des lésions d'un même gène peuvent aboutir, dans certaines maladies, à des modes de transmission tantôt dominants, tantôt récessifs. De ces situations nous donnerons quelques exemples non exhaustifs.

On connaît les caractères classiques de la dominance : transmission verticale à la moitié des descendants, les deux sexes étant également frappés. Quand un descendant est normal, toute sa descendance le sera aussi. Toutefois les symptômes ne sont pas toujours identiques d'une génération à l'autre ; lorsque manque un maillon, on parle de pénétrance incomplète. Une mutation dominante est donc cliniquement détectable à l'état hétérozygote. Une telle mutation peut apparaître *de novo* et deviendra dominante. Une source d'ambiguïté est que certaines de ces mutations nouvelles sont d'une gravité telle qu'il ne peut y avoir de descendance (cas, par exemple, d'hémoglobines instables). Cliniquement souvent variables, les mutations dominantes affectent le plus souvent des protéines de structure ; les enzymes sont presque toujours produites en large excès et l'hétérozygote en possède une quantité suffisante. Nous verrons cependant des exceptions. L'interprétation moléculaire des maladies dominantes n'a pu être entreprise que très récemment. Un dernier problème clinique sur la dominance : les homozygotes, lorsqu'on en connaît, sont le plus souvent plus sévèrement atteints que les hétérozygotes ; on parle alors de

codominance. Parfois, au contraire, la gravité est semblable, et, même lorsqu'on connaît la lésion moléculaire, l'explication de cette dominance vraie n'apparaît pas évidente. L'exemple typique en est le cas de la maladie de Huntington [1].

Les maladies récessives réclament une atteinte des deux allèles pour se manifester. Les hétérozygotes sont en principe indemnes cliniquement, mais des stigmates biologiques marquant l'allèle muté sont de plus en plus souvent décelables. La récessivité relève le plus souvent d'une perte de fonction et porte très souvent sur des enzymes. En fait, dans bien des cas, des symptômes mineurs peuvent être reconnus chez des hétérozygotes, qui peuvent s'exacerber lors d'épreuves physiques ou toxiques (cas des hétérozygotes pour la drépanocytose en altitude).

Déjà avant l'ère de la biologie moléculaire on connaissait des maladies qui pouvaient donner des formes d'hérédité différente ; en général on ne les interprétait pas dans ce sens. Ce sont certaines enzymopathies et des hémoglobinopathies.

Enzymopathies. Le cas le plus typique est celui des porphyries. Parmi elles, plusieurs sont considérées comme dominantes [2]. Ce sont la porphyrie aiguë intermittente, la coproporphyrurie héréditaire et la porphyrie *variegata*. La moitié des descendants de ces malades possèdent une activité enzymatique d'environ 50 % de la normale. Cette dose n'est pas suffisante et ces sujets peuvent subir diverses manifestations cutanées ou nerveuses. Mais, parmi ces déficients, la majorité n'auront jamais aucun symptôme pathologique et devraient donc être considérés comme porteurs d'un trait récessif. Les mêmes sujets pourront d'ailleurs rester indemnes toute leur vie, ou avoir

des manifestations cliniques selon leurs conditions de vie (nutrition, toxiques, médicaments).

Hémoglobinopathies. La pathologie de l'hémoglobine représente tout un monde, et l'on n'a pas tendance à considérer qu'une drépanocytose, une thalassémie, une hémoglobine M ou une hémoglobine instable peuvent provenir d'atteintes différentes d'un même gène. Alors que la plupart des hémoglobinopathies sont récessives, plusieurs groupes ont une hérédité dominante, ou, en tout cas, sont causes de symptômes à l'état hétérozygote.

- **Hb instables.** On en connaît plus de 90 variants, issus des deux chaînes α et β . Ces hémoglobines précipitent dans le globule rouge, formant par exemple des corps de Heinz rigides. Elles résultent le plus souvent de mutations nouvelles et sont de haute gravité.

- **Thalassémies.** A côté des formes usuelles, récessives, on a décrit récemment (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1091) une α -thalassémie dominante, manifestée par la présence d'Hb H, trouvée chez des sujets ayant une amputation de la partie terminale du chromosome 16. Ces malades, dont la formule est $-\alpha/\alpha$, donc avec trois gènes apparemment actifs, ont un phénotype comparable à celui des sujets $-\alpha/-$, amputés de trois des quatre gènes. Il existe même une variété d' α -thalassémie dont la transmission est récessive liée au sexe, et dont le mécanisme n'est pas encore élucidé (*m/s* n° 1, vol. 8, p. 73).

- **Hémoglobinopathies M.** Leur présence provoque une cyanose à hérédité dominante. Elle est due à la disparition d'une des deux histidines liées à l'hème. On peut reconnaître cliniquement les Hb M portant sur la chaîne α , où la cyanose apparaît dès la naissance, de celles de la chaîne β , où

elle est retardée de quelques mois, masquée au début par une hémoglobine fœtale normale.

Maladie de von Willebrand (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 606). Cette affection hémorragique et vasculaire est due à une anomalie du facteur von Willebrand (FVW), dont le gène est en 12p. On en décrit trois variétés principales : le type I comporte apparemment uniquement une diminution de la quantité produite ; le type II présente une protéine dysfonctionnelle, la mutation affectant la formation des multimères indispensables ; ces deux types sont dominants ; le type III est récessif, asymptomatique à l'état hétérozygote ; les mutations qui en sont à l'origine aboutissent à l'absence de la molécule. Nous voyons là un premier exemple d'une règle qui veut que l'absence, à l'état hétérozygote, d'une protéine soit moins grave qu'une protéine présente mais anormale.

Rétinite pigmentaire (*m/s* n° 1, vol. 8, p. 82 et n° 4, vol. 9, p. 478). Les rétinites pigmentaires reconnaissent toutes les formes d'hérédité, mais jusqu'à une date très récente seules avaient été identifiées des lésions moléculaires dans des formes dominantes autosomiques, avec des mutations dans les gènes de la rhodopsine (chromosome 3) et de la RDS périphérique (chromosome 6p). Or, récemment, parmi tout un spectre de mutations de la rhodopsine, il en a été trouvé une qui provoque l'apparition d'une forme récessive et qui est une mutation non-sens ([3, 4] et *m/s* n° 9, vol. 8, p. 1005).

Épidermolyse bulleuse (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1096). De nombreuses lésions moléculaires peuvent être à l'origine d'épidermolyses bulleuses. Les deux chaînes polypeptidiques qui jouent le rôle le plus important, d'ailleurs en s'associant entre elles, sont les kératines K5 (chromosome 12) et K14 (chromosome 17). Plusieurs mutations ont été observées, ayant toutes comme propriétés de donner des formes dominantes. Toutefois une forme récessive a été observée comme résultat d'une mutation K14 [3]. Il s'agit dans ce cas d'un faux-sens (Glu 144 → Ala), dans la partie en tige de la molécule.

Encore plus probants sont les résultats

obtenus dans une autre forme d'épidermolyse bulleuse, due à des anomalies du collagène de type VII (gène en 3p 21). En effet une liaison étroite avec le *locus* COL7A1 existe aussi bien dans des formes dominantes que récessives. Plusieurs mutations dominantes avaient été caractérisées [5]. Récemment, une forme récessive a été analysée ; la mutation est un faux-sens Met → Lys chez deux germains à l'état homozygote [6]. Cet exemple ne vaut pas seulement pour les épidermolyses bulleuses ; il est aussi typique des anomalies qui pourraient survenir dans la forêt des troubles des gènes multiples des collagènes. On conçoit aisément qu'une mutation sur une seule chaîne perturbe la formation des trimères habituels, alors que la suppression complète d'une chaîne diminuerait le nombre des fibrilles sans les altérer.

Myotonie congénitale. Il existe deux formes différentes de myotonie : la maladie de Thomsen ou *myotonia congenita*, d'hérédité dominante, et la myotonie généralisée, récessive. Des études récentes (*m/s* n° 8, vol. 8, p. 872) ont montré que toutes deux sont dues à des altérations différentes d'un canal Cl musculaire dont le gène se trouve sur le bras long du chromosome 7.

Diabète insipide familial. On connaît actuellement deux modèles de diabète insipide familial ; l'un est dû à une atteinte du gène du précurseur de l'arginine vasopressine (localisé sur le chromosome 20) ; l'autre est dû à une lésion du récepteur V2 de la vasopressine (gène localisé sur l'X), et donc cette maladie est liée au sexe (*m/s* n° 3 vol. 8, p. 291 et n° 9, vol. 8, p. 1004). Dans le diabète avec déficit en vasopressine, jusqu'à présent les formes connues sont dominantes et on a identifié plusieurs mutations ponctuelles. La situation est inverse dans un modèle murin, le rat Brattleboro, chez lui la délétion d'une base crée un décalage de phase et conduit à une protéine tronquée. L'allèle déficient n'empêche pas le fonctionnement de l'allèle normal, et la maladie est récessive.

En conclusion, une maladie dominante peut relever de deux mécanismes principaux : le plus rare est la

perte de 50 % de l'activité d'une protéine, créant une insuffisance quantitative. Le cas typique est celui des porphyries ; on peut aussi observer, dans des mutations nulles, des lésions de gravité modérée ou même ne se révélant que tard dans la vie, comme dans certaines rétinites à déficit en périréline.

Le plus souvent il s'agit d'une anomalie de structure, aboutissant à une sous-unité altérée dont la combinaison avec les sous-unités normales codées par l'allèle sain rend l'ensemble non fonctionnel.

Au contraire, dans la plupart des cas, un allèle nul, par mutation non-sens, insertion ou délétion, entraîne une forme récessive, confirmant la notion que mieux vaut l'absence de produit qu'un produit altéré. L'idée essentielle qui ressort des travaux récents est que des altérations différentes d'un même gène peuvent donner, selon leur nature, des formes soit récessives, soit dominantes.

J.-C. D.

1. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, et al. (19 auteurs). Homozygotes for Huntington disease. *Nature* 1987 ; 326 : 191-3.
2. De Verneuil H, Grandchamp B, Deybach JC, Beaumont C, Nordmann Y. Les porphyries héréditaires : de la biochimie clinique à la pathologie moléculaire. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 157-63.
3. Rosenfield PJ, Cowley GS, Sandberg MA, Berson EC, Dryja TS. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive *retinitis pigmentosa*. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 209-13.
4. Hovnanian A, Pollack E, Hillel L, Rochat A, Prost C, Barrandon Y, Goossens M. A missense mutation in the rod domain of keratin 14 associated with recessive *epidermolysis bullosa simplex*. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 327-32.
5. Meneguzzi G, Aberdam D, Vailly J, Ortonne JP. Vers la compréhension moléculaire des épidermolyses bulleuses héréditaires. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 387-95.
6. Christiano AM, Greenspan DS, Hoffman GG, Zhang X, Tamai Y, Lin AN, Dietz HC, Hovnanian A, Uitto J. A missense mutation in type VII collagen in two affected siblings with recessive dystrophic *epidermolysis bullosa*. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 62-6.