



Réseau Amylose
CHU HENRI-MONDOR

Diagnostic génétique des amyloses à transthyrétine

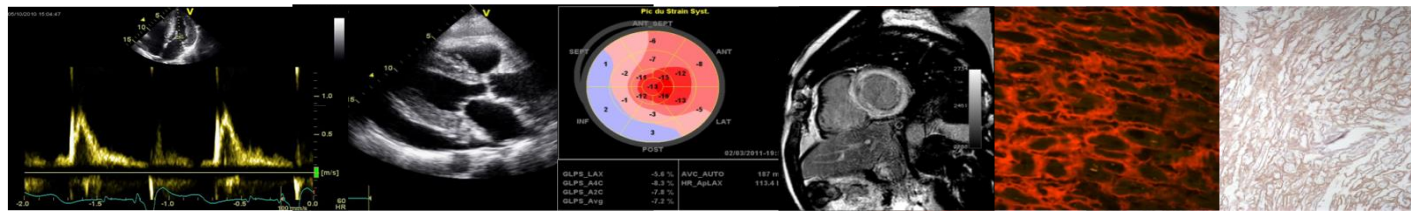
*BRUNO COSTES
PASCALE FANEN
VALÉRIE ORTONNE
VALÉRIE DELATTRE
MICHEL GOOSSENS*

*INSERM 955 – GÉNÉTIQUE, CHU HENRI MONDOR
Journée Amylose Mondor – 07/12/2013*

Inserm

RESEAU AMYLOSE – CHU HENRI MONDOR
www.reseau-amylose-chu-mondor.fr

IMRB, U955





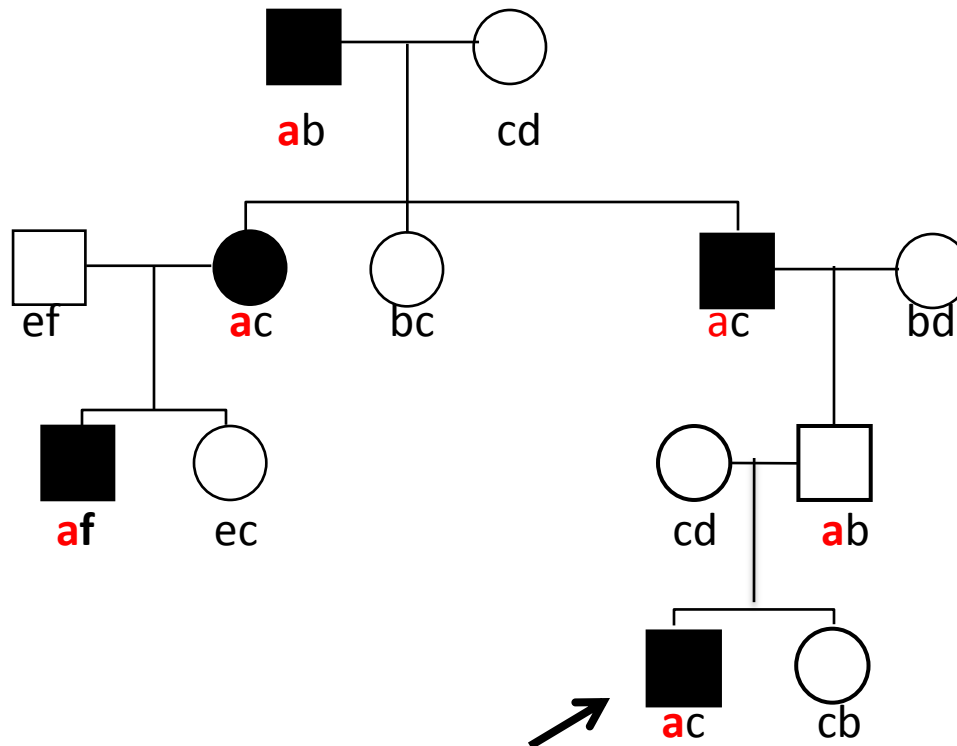
Aspects génétiques

- L'amylose à TTR héréditaire
 - **autosomique dominante** (*la plupart des patients sont hétérozygotes pour une mutation TTR*)
 - **à pénétrance incomplète** (*variable avec l'âge et la nature de la mutation*)
 - **d'apparition tardive** : *30-50 ans Portugal/Japon (endémique), > 56 ans Suède*
- Plus de 100 variants génétiques du gène codant la TTR sont associés avec des formes héréditaires de l'amylose à Transthyrétine, dont
 - **Val30Met** : « **endémique** » (foyers Portugal, Japon, Suède) et non endémique (reste du monde)
 - **Val122Ile** : Afrique, basse pénétrance



Aspects génétiques

Maladie transmise sur le mode autosomique dominant à **pénétrance incomplète**

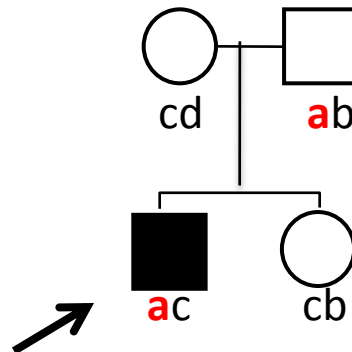




Aspects génétiques

Maladie transmise sur le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète

héréditaire ?





Choix de la méthode

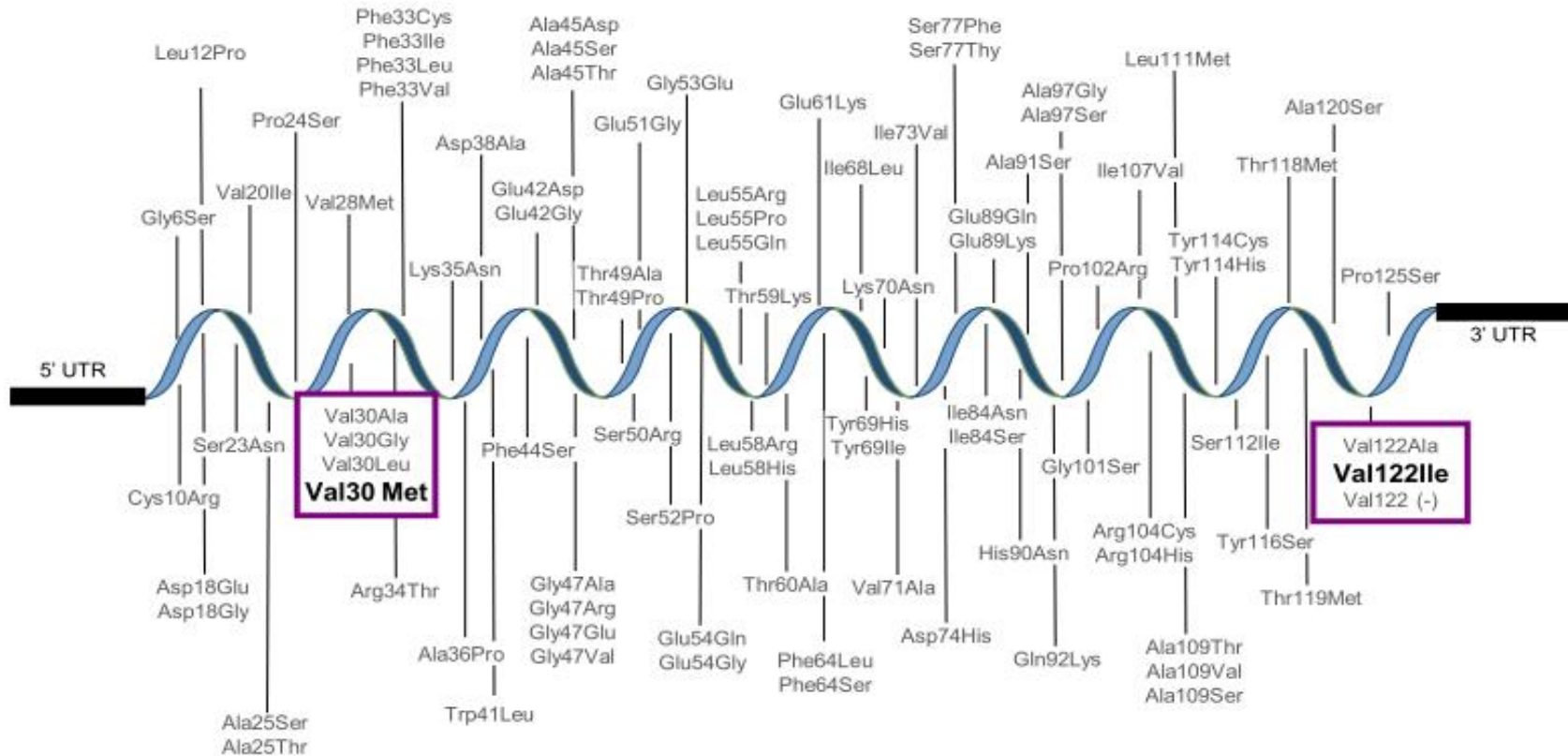
- **Objectifs** : rapide, précise, fiable, bon marché
- **Atout** :
 - *Petit gène* composé de **4 exons** : son analyse est facile
- **Difficultés** :
 - **Pas de « hotspot »** mutationnel :
 - Plus de 100 mutations connues distribuées le long du gène
 - Essentiellement des mutations « ***faux-sens*** »

V30M (*p.Val50Met*) et **V122I** (*p.Val142Ile*) sont les plus fréquentes



Aspects génétiques

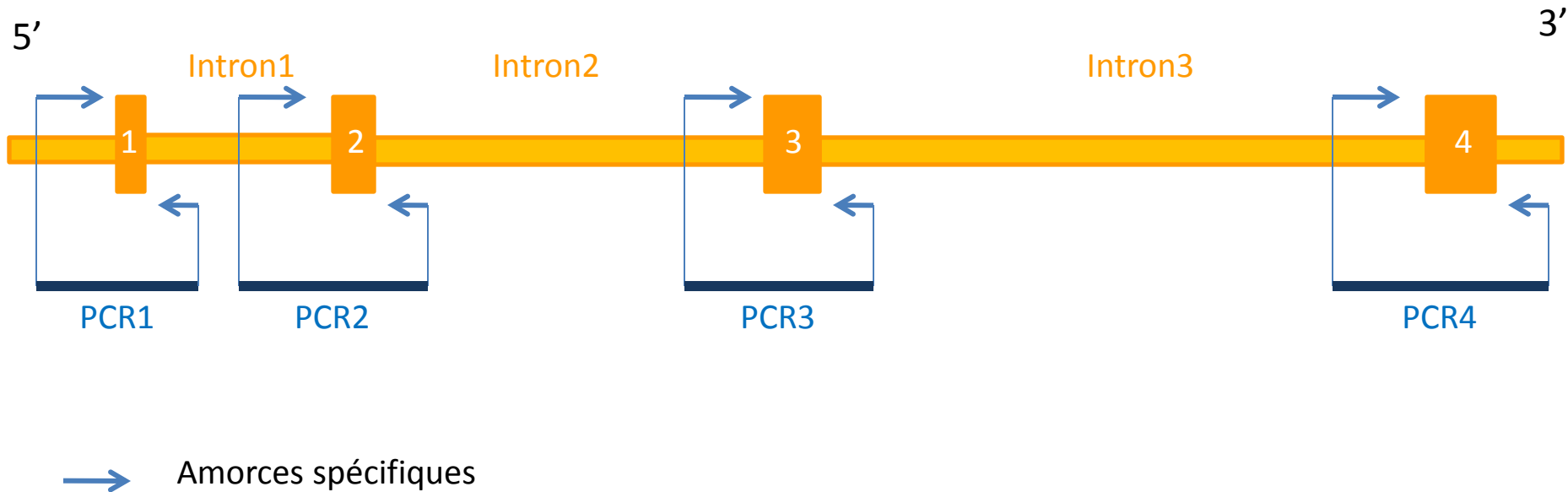
Les mutations TTR décrites





Analyse du gène TTR

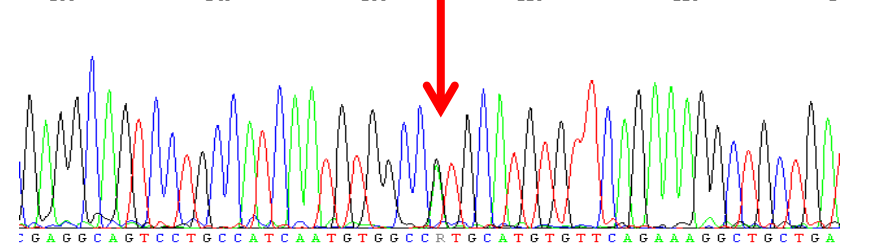
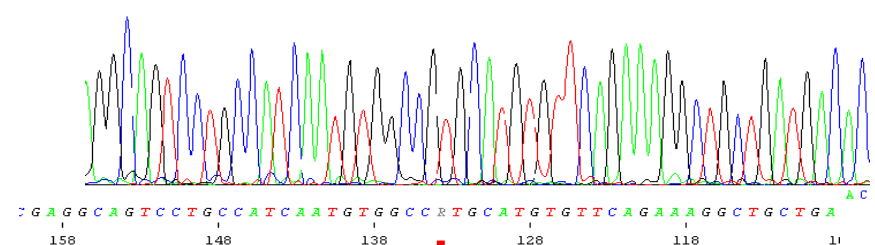
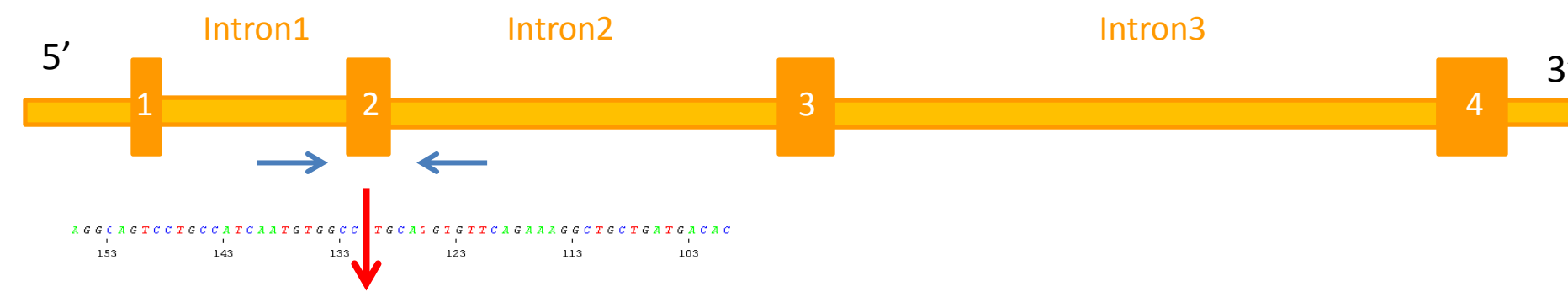
Amplification par PCR de chaque exon et séquences flanquantes





Identification de la mutation V30M

Réseau Amylose
CHU HENRI-MONDOR



Substitution de nucléotide hétérozygote

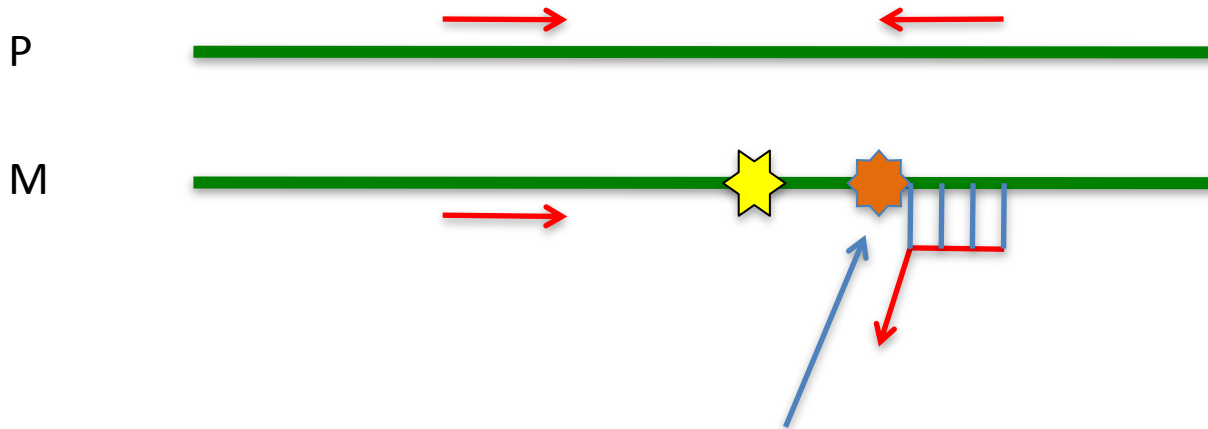
AAT GTG GCC GTG CAT GTG TTC
Val30

AAT GTG GCC **ATG** CAT GTG TTC
Met30



Séquençage du gène TTR : limites

Exemple de
mutation non détectée (1)

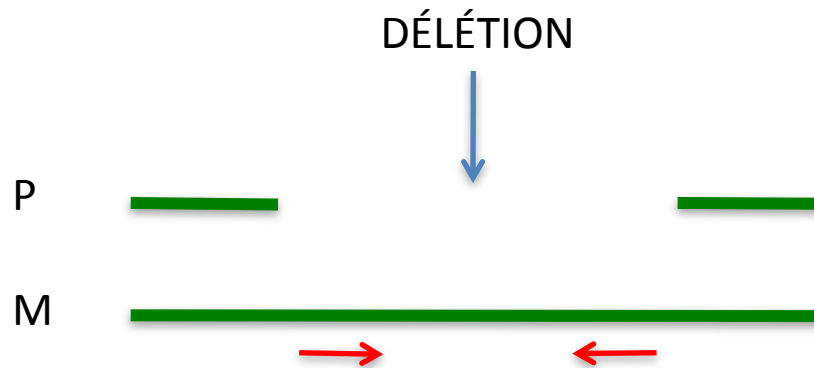


Variation nucléotidique
au niveau d'un site d'amorce



Séquençage du gène TTR : limites

Exemples de
mutation non détectée (2)



Ceci peut être exploré
en [étudiant les parents](#)



Diagnostic génétique : Arbre décisionnel

