

Les gènes et la maladie

La génétique humaine et médicale est définie comme l'étude de l'hérédité, transmission des caractères des ascendants aux descendants. Les variations du génome et leur mode de transmission (mode d'hérédité) sont considérées comme la base de la maladie génétique et donc le soubassement de la génétique humaine et médicale. L'ADN (Acide Désoxyribonucléique), support de l'hérédité, est constitué de plusieurs segments appelés gènes qui stockent l'information génétique pour la synthèse des protéines. Actuellement, environ 20 000 gènes sont impliqués dans le processus de la transcription (de l'ADN à l'ARN) et de la traduction (de l'ARN à la protéine) (1). Une variation ou un changement au niveau du gène peut être à la base de la survenue d'une maladie. Les variations génétiques peuvent être réparties en « polymorphisme » et « variants rares » sur base de leur fréquence dans la population. A cet égard, une variation génétique est dite polymorphisme ou variant commun lorsque sa fréquence dans la population est supérieure ou égale à 1%. Elle est, par contre dite variant rare lorsque la fréquence est inférieure à 1 % (2). L'expression observable de ce changement est appelée phénotype. Toutes les maladies génétiques sont la résultante de l'action combinée des gènes et de l'environnement avec un rôle relatif de la composante génétique qui peut être importante ou faible. C'est ainsi que l'on distingue les troubles monogéniques et les troubles multifactoriels (1). Les maladies mendéliennes ou monogéniques sont déterminées par les variations dans un seul gène, c'est-à-dire, en présence d'une maladie, on ne peut rechercher la cause que dans un seul gène spécifique. Elles sont reconnues grâce à un mode d'hérédité bien connu : autosomique dominant, autosomique récessif, lié à l'X. Ce sont généralement des maladies rares. C'est le cas à titre d'exemples : la mucoviscidose, la maladie de Huntington, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Duchenne (1,3). Dans les cas des maladies complexes, par contre, il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre le génotype et le phénotype. La variation dans le gène ne suffit pas pour causer la maladie. On pense qu'il existerait des interactions complexes entre les variations génétiques qui modifieraient la sensibilité à la maladie, combinées à certaines expositions environnementales. La variation dans le gène augmenterait alors le risque de développer la maladie. C'est pour cette raison que ces maladies sont considérées comme étant d'origine multifactorielle. Ce sont des maladies fréquentes, communes qui ne respectent pas un mode de transmission d'hérédité comme dans les maladies mendéliennes. Contrairement aux maladies mendéliennes qui sont causées par la variation dans un seul gène, plusieurs gènes associés à l'environnement peuvent être impliqués dans la survenue des maladies complexes. Nous citerons : l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'infarctus du myocarde, la maladie d'Alzheimer (1,4-5). Avec les avancées de la technologie, la génomique (l'étude de l'ensemble du génome et de son fonctionnement) joue un rôle dans le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies héréditaires rares, des cancers et des maladies infectieuses (6-8). Enfin, la génétique permet non seulement de mieux diagnostiquer les maladies héréditaires, mais également d'identifier précocement les individus susceptibles de développer certaines maladies génétiques dont l'évolution est souvent asymptomatique. Dans ce volume des Annales Africaines de Médecine, Matega TH *et al.* (9), ont rapporté une observation clinique sur l'anencéphalie, une malformation à l'origine de l'absence partielle ou totale de l'encéphale, du crâne et du cuir chevelu. Elle serait à la fois liée à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux notamment le déficit en acide folique et en zinc de la mère. L'obésité maternelle a également été incriminée comme facteur de risque. Il serait donc judicieux d'établir des scores prédictifs, afin d'apprécier le pronostic et ainsi personnaliser la prise en charge thérapeutique des maladies génétiques, ouvrant ainsi la voie à de nouveaux médicaments.

Références

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson genetics in medicine. *Eighth. Elsevier Inc.*; 2016. pp. 87-102.
2. Courivaud C, Saas P, Ducloux D. Genetic polymorphisms: How to interpret studies? *Nephrol Ther* 2012; **104** (4): 444-454.
3. Venugopal A, Chandran M, Eruppakotte N, Kizhakkilach S, Breezevilla SC, Vellingiri B. Monogenic diseases in India. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2018; **776**: 23-31.
4. Koutsodendris N, Nelson MR, Rao A, Huang Y. annurev-pathmechdis-030421-112756. *Annual Reviews* 2022; **17**:73-99.
5. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; **461**:747-573.



6. Evans WRH, Tranter J, Rafi I, Hayward J, Qureshi N. How genomic information is accessed in clinical practice: an electronic survey of UK general practitioners. *Journal of Community Genetics* 2020; **11**(3):377–386.
7. Vaisitti T, Sorbini M, Callegari M, Kalantari S, Bracciamà V, Arruga F, *et al.* Clinical exome sequencing is a powerful tool in the diagnostic flow of monogenic kidney diseases: an Italian experience. *Journal of Nephrology* 2021; **34** (5):1767-1781.
8. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, Hickey DG, Wang JH, Liu Z, *et al.* Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom* 2021; **104** (4): 444-454.
9. Matega TH, Neema YU, Juakali JJS, Katenga GB. Déclenchement spontané du travail d'accouchement sur une grossesse à terme d'un fœtus anencéphale: une observation clinique inhabituelle. *Ann Afr Med* 2022; 15 (3). <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.10>

Gerrye Lumbono Mubungu, *MD, PhD*
Centre de Génétique Humaine, Faculté de Médecine,
Université de Kinshasa, République Démocratique de Congo
Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa,
Kinshasa, République Démocratique de Congo

Reçu le 16 mai 2022

Accepté le 20 mai 2022

Voici comment citer cet article : Mubungu GL. Gènes et maladies. *Ann Afr Med* 2022; **15** (3): e4639-e4640. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.1>

Genes and disease

Human and medical genetics is defined as the study of heredity, the transmission of characteristics from ancestors to descendants. Genome variations and their mode of inheritance are considered the basis of genetic diseases and therefore the foundation of human and medical genetics. DNA (deoxyribonucleic acid), the carrier of heredity, is made up of several segments called genes that store genetic information for protein synthesis. Currently, about 20,000 genes are involved in the process of transcription (from DNA to RNA) and translation (from RNA to protein) in humans (1). A variation or change in the gene can be the basis for the onset of a disease. Genetic variations can be divided into "polymorphism" and "rare variants" based on their frequency in the population. A genetic variation is called polymorphism or common variant when its frequency in the population is greater than or equal to 1%. On the other hand, it is said to be a rare variant when the frequency is less than 1% (2). The observable expression of this change is called the phenotype.

All genetic diseases are the result of the combined action of genes and the environment with a relative role of the genetic component which can be important or weak. We observe single-gene disorders and multifactorial disorders (1).

Mendelian or monogenic diseases are determined by variations in a single gene, i.e., in the presence of a disease, the cause can only be found in a single specific gene.

Mendelian diseases are recognized by well-known modes of transmission: autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked. These are usually rare diseases. Examples include cystic fibrosis, Huntington's disease, fragile X syndrome, and Duchenne's disease (1,3).

For complex diseases, on the other hand, it is difficult to establish a causal relationship between genotype and phenotype. The gene variation is not enough to cause the disease. It is thought that there are complex interactions between genetic variations that alter susceptibility to disease, combined with certain environmental exposures. Genetics would then increase the risk of developing the disease. It is for this reason that these diseases are considered to be of multifactorial origin.

Frequent and common, these complex diseases do not follow a mode of transmission of hereditary traits as in Mendelian diseases. Unlike Mendelian diseases which are caused by the variation of a single gene, several genes associated with the environment can be involved in the occurrence of complex diseases. Examples include arterial hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction, Alzheimer's disease. (1,4-5). With advances in technology, genomics (the study of the entire genome and its function) is playing a role in the diagnosis, prevention and treatment of rare inherited diseases, cancers and infectious diseases (6-8). In the present issue of the *Annales Africaines de Médecine*, Matega *et al.* (9) reported a clinical case of anencephaly, a malformation causing the partial or total absence of the brain, skull and scalp. It is thought to be related to both genetic and environmental factors, including maternal folic acid and zinc deficiency. Maternal obesity has also been incriminated as a risk factor. It will be therefore important to establish predictive scores in order to assess the prognosis and personalize the therapeutic management of genetic diseases, thus opening the way to new drugs.

References

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson genetics in medicine. *Eighth. Elsevier Inc.*; 2016. pp. 87-102.
2. Courivaud C, Saas P, Ducloux D. Genetic polymorphisms: How to interpret studies? *Nephrol Ther* 2012; **104** (4): 444-454.
3. Venugopal A, Chandran M, Eruppakotte N, Kizhakkilach S, Breezevilla SC, Vellingiri B. Monogenic diseases in India. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2018; **776**: 23-31.
4. Koutsodendris N, Nelson MR, Rao A, Huang Y. annurev-pathmechdis-030421-112756. *Annual Reviews* 2022; **17**:73-99.



5. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; **461**:747-573.
6. Evans WRH, Tranter J, Rafi I, Hayward J, Qureshi N. How genomic information is accessed in clinical practice: an electronic survey of UK general practitioners. *Journal of Community Genetics* 2020; **11**(3):377–386.
7. Vaisitti T, Sorbini M, Callegari M, Kalantari S, Bracciamà V, Arruga F, *et al.* Clinical exome sequencing is a powerful tool in the diagnostic flow of monogenic kidney diseases: an Italian experience. *Journal of Nephrology* 2021; **34** (5):1767-1781.
8. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, Hickey DG, Wang JH, Liu Z, *et al.* Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom* 2021; **104** (4): 444-454.
9. Matega TH, Neema YU, Juakali JJS, Katenga GB. Déclenchement spontané du travail d'accouchement sur une grossesse à terme d'un fœtus anencéphale: une observation clinique inhabituelle. *Ann Afr Med* 2022; 15 (3). <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.10>

Gerrye Lumbono Mubungu, *MD, PhD*
Centre de Génétique Humaine, Faculté de Médecine,
Université de Kinshasa, République Démocratique de Congo
Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa,
Kinshasa, République Démocratique de Congo

Reçu le 16 mai 2022
Accepté le 20 mai 2022

Voici comment citer cet article : Mubungu GL. Gènes et maladies. *Ann Afr Med* 2022; **15** (3): e4639-e4640. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v15i3.1>