




LES GENES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE



	LOCALISATION CHROMOSOMIQUE	LIEUX D'EXPRESSION	FONCTIONS	MALADIES
DAX 1 = Dose Sensitive Sex Reversal	<ul style="list-style-type: none"> Chromosome X → une copie chez l'homme = non exprimé. → 2 copies chez la femme = exprimé. Xp21 	<ul style="list-style-type: none"> Co-Expression avec SF1 : <ul style="list-style-type: none"> Crêtes génitales Cellules de Leydig Cellules de Sertoli Glandes surrénales Hypophyse Hypothalamus Expression persistante dans l'ovaire chez la femme. Arrêt de l'expression dans le testicule chez l'homme. 	<ul style="list-style-type: none"> La différenciation ovarienne se fait sous le contrôle de DAX 1 et de Wnt4. Inhibition des gènes impliqués dans la différenciation masculine → inhibition de l'activité de SRY. = effet anti-testiculaire : s'oppose à la différenciation masculine Différenciation des cellules folliculaires + de la thèque. <i>Indispensable au développement des glandes surrénales.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Duplication du gène sur un seul chromosome X chez un individu 46 XY → double dose → expression du gène → blocage de la différenciation gonadique testiculaire → différenciation ovarienne favorisée → réversion sexuelle d'un individu 46 XY présentant un phénotype féminin.
WNT4	<ul style="list-style-type: none"> Chromosome 1 (gène autosomique). 		<ul style="list-style-type: none"> La différenciation ovarienne se fait sous le contrôle de DAX 1 et de Wnt4. Inhibition des gènes impliqués dans la masculinisation. → inhibition indirecte de SRY. 	<ul style="list-style-type: none"> La surexpression de Wnt4 induit une hypo masculinisation. Mutation rarement observée. Effets controversés : entrainerait un syndrome de Mayer Rokitanski Kuter Hauser (<i>à vos souhaits !</i>)
FOX L2	<ul style="list-style-type: none"> Chromosome 3 (gène autosomique). 		<ul style="list-style-type: none"> Indispensable à la différenciation complète de l'ovaire. Indispensable au maintien du stock folliculaire. <p>→ les femmes ayant cette mutation possèdent une morphologie typique, on fait le diagnostic dès qu'elles rentrent dans la salle.</p>	<ul style="list-style-type: none"> La mutation de FOX L2 entraîne une insuffisance ovarienne : stock folliculaire très réduit voire absent. Signes cliniques = BPES : <ul style="list-style-type: none"> <u>Blépharophimosis</u> (<i>insuffisance de longueur de la fente palpébrale (espace entre les deux paupières).</i>) <u>Ptosis</u> (<i>chute de la paupière supérieure.</i>) <u>Epicanthus Inversus</u> (<i>petit pli de peau partant du bord interne de la paupière inférieure et allant rejoindre la paupière supérieure en recouvrant partiellement le canthus interne.</i>) <u>Stérilité.</u>



<p>SR Y = Sex Determining Region Y</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la zone codante du chromosome Y (contenant d'autres gènes impliqués dans la différenciation masculine). • Bras court du KY : Yp11. • Petit gène ne contenant qu'un seul exon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules de Sertoli : Cellules de la gonade indifférenciée expriment SRY → expression de SOX 9 → interaction de la protéine SOX 9 avec les gènes WT1 et SF1 (<i>également impliqués dans la différenciation testiculaire</i>) → différenciation des cellules de Sertoli = 1^{er} phénomène de la détermination testiculaire → expression du gène de l'AMH → poursuite de la cascade jusqu'à la différenciation testiculaire. • Cellules de Leydig : Expression de SRY dans les cellules mésenchymateuse précurseurs → induction de l'expression de SF1 → induction de l'expression de gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse → synthèse d'androgènes par les cellules de Leydig différenciées. 	<ul style="list-style-type: none"> • Responsable de l'initiation de la différenciation gonadique testiculaire. → la différenciation masculine de la gonade se fait en présence des gènes SRY et SOX 9. • Sous l'effet de SRY il y a une cascade d'expression de gènes dans les cellules de la gonade indifférenciée. • SRY code pour un facteur de transcription contrôlant entre autre l'expression de gènes autosomiques indispensables à la différenciation testiculaire (<u>ex</u> : SOX 9). • Régulation des gènes portés par le chromosome X. • <u>Chez l'homme</u>, expression de SRY donc différenciation : Des cellules de Leydig. Des cellules de Sertoli. • <u>Chez la femme</u>, l'absence de SRY conduit à la différenciation féminine de la gonade. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une mutation de certains gènes portés par le chromosome Y peut entraîner une différenciation féminine (SRY +++). <p>SYNDROME DE SWYER = Mutation ou délétion de SRY entraînant une réversion sexuelle (« reversus sexuel ») → individu 46 XY au phénotype strictement féminin.</p> <p>Signes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de testicules. - Dysgénésie gonadique (<i>gonade anormale</i>). - Présence d'un utérus et de trompes (pas d'AMH). - OGE type féminins (absence de testostérone). <ul style="list-style-type: none"> • Certains individus XY au phénotype féminin ont leur gène SRY parfaitement normal. La mutation survient sur un gène en aval de SRY (SOX 9+++). • On peut avoir après translocation des hommes XX.
<p>SOX 9 = SRY Homebox-like Gene 9</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 17 (gène autosomique). → Présent chez l'homme comme chez la femme. • 17q24 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chez les 2 sexes :</u> Crêtes génitales (expression faible). • <u>Chez l'homme :</u> Cellules de Sertoli différenciées. • Il s'exprime également dans les os. 	<ul style="list-style-type: none"> • La différenciation masculine de la gonade est sous la dépendance des gènes SRY et SOX 9. • Chez l'homme expression de SOX 9 → différenciation des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli. • Induction de l'expression des gènes de l'AMH dans les cellules de Sertoli. • Activation par SRY → pic d'expression après pic d'expression de SRY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation inactivatrice de SOX 9 → réversion sexuelle : individu 46 XY avec un phénotype féminin. <p><u>Autres signes :</u> Problèmes d'incurvation des os = syndrome campomiélique voire Acampomiélique.</p>

<p>WT1 =Wilms Tumor 1</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 11 (gène autosomique). • 11p13 	<ul style="list-style-type: none"> • Même s'il s'agit d'un gène autosomique il ne s'exprime pas dans toutes les cellules ! • S'expriment dans : <ul style="list-style-type: none"> - Les crêtes génitales. - Les cellules de Sertoli. - Les cellules rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> • WT1 code pour un facteur de transcription. • L'expression de WT1 dans les crêtes urogénitales permet la formation de la gonade indifférenciée et bipotentielle. • L'expression de WT1 dans les cellules de Sertoli joue un rôle dans la différenciation masculine. 	<ul style="list-style-type: none"> • WT1 est muté dans les cancers rénaux pédiatriques. • Puisqu'il permet la formation de la gonade indifférenciée, si pas de WT1 pas de gonade indifférenciée. • <i>Selon le type de mutation la pathologie engendrée n'est pas la même !</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ SYNDROME DE DENYS-DRASH (à retenir +++-) <p>= insuffisance rénale aigüe + néphroblastome (= tumeur de rein de Wilms) + dysgénésie gonadique + ambiguïté sexuelle</p> <p><i>Les autres syndromes sont uniquement à titre indicatif.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Syndrome de Frasier:</u> Néphropathie glomérulaire avec risque important de gonadoblastome + Dysgénésie gonadique pure = gonade de type masculin avec caryotype 46 XY mais OGE féminin OU réversion sexuelle. ○ <u>Syndrome de WAGR:</u> -Tumeur de Wilms -Aniridie (<i>absence d'iris</i>) -Anomalies génito-urinaires -Retard mental
<p>SF1 = Steroidogenic Factor 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 9 (gène autosomique). • 9q33 	<ul style="list-style-type: none"> • Expression dans : <ul style="list-style-type: none"> - Les crêtes génitales - Les cellules de Sertoli - Les cellules de Leydig - Les glandes surrénales - L'hypophyse - L'hypothalamus. 	<ul style="list-style-type: none"> • SF1 code pour un facteur de transcription. • Induit la différenciation des crêtes génitales en gonade indifférenciée et bipotentielle. • Intervention dans les étapes de la différenciation gonadique masculine. Par exemple SF1 active la transcription d'enzymes intervenant dans la stéroïdogénèse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puisqu'il permet la formation de la gonade indifférenciée, si pas de SF1 pas de gonade indifférenciée. • Mutation de SF1 → insuffisances surrénaliennes et hypophysaires.

AMH	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 19 (gène autosomique). • 19p13 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chez l'homme</u> : Cellules de Sertoli. • <u>Chez la femme</u> : Cellules de la granulosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'AMH exprimée par les cellules de Sertoli permet la régression des canaux de Muller. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation du gène de l'AMH ou du gène pour le récepteur à l'hormone (12q13) → cryptorchidie <i>bilatérale</i> → utérus + ébauches de trompes (par absence de régression des canaux de Muller).
DMRT 1 + 2	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 9. 		<ul style="list-style-type: none"> • Impliqués dans la cascade de différenciation testiculaire en AVAL de SOX 9. 	<ul style="list-style-type: none"> • La mutation d'un de ces gènes entraîne une réversion sexuelle : individus de caryotype 46 XY et de phénotype féminin.
DHH	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome 12. 			<ul style="list-style-type: none"> • Dysgénésie gonadique + neuropathie périphérique.

SHOX

Gène autosomique présent sur le chromosome X et la région pseudo-autosomale du gène Y.

Expression phénotypique nécessitant la double dose.

Impliqué dans la croissance staturale.

Non exprimé dans les anomalies de délétion du chromosome X (ex : syndrome de Turner) → troubles de la croissance des turnériennes (Taille <1m60).

