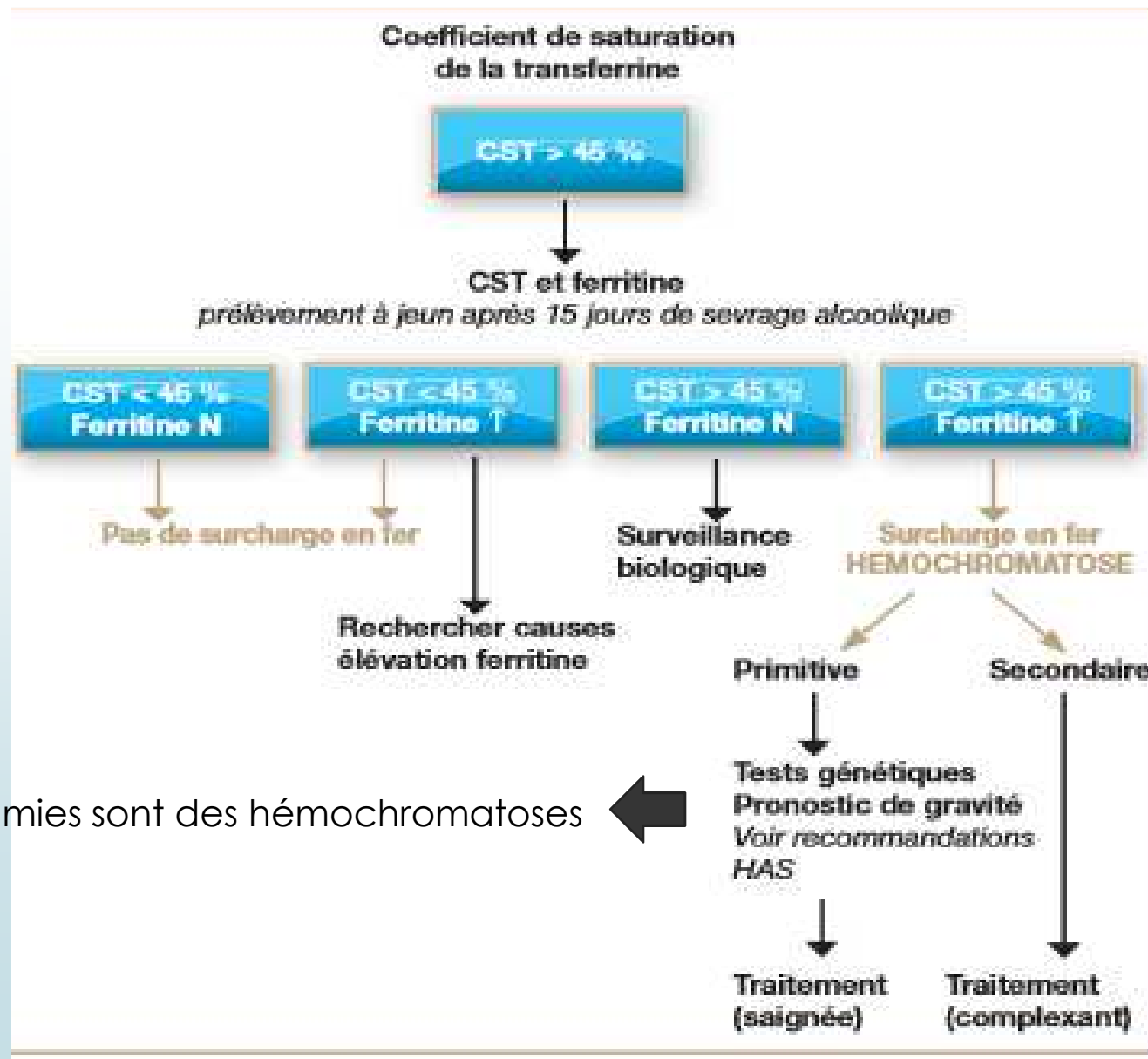




Bilan génétique des hémochromatoses

CNBH le 29 janvier 2015



Moins de 5% des hyperferritinémies sont des hémochromatoses

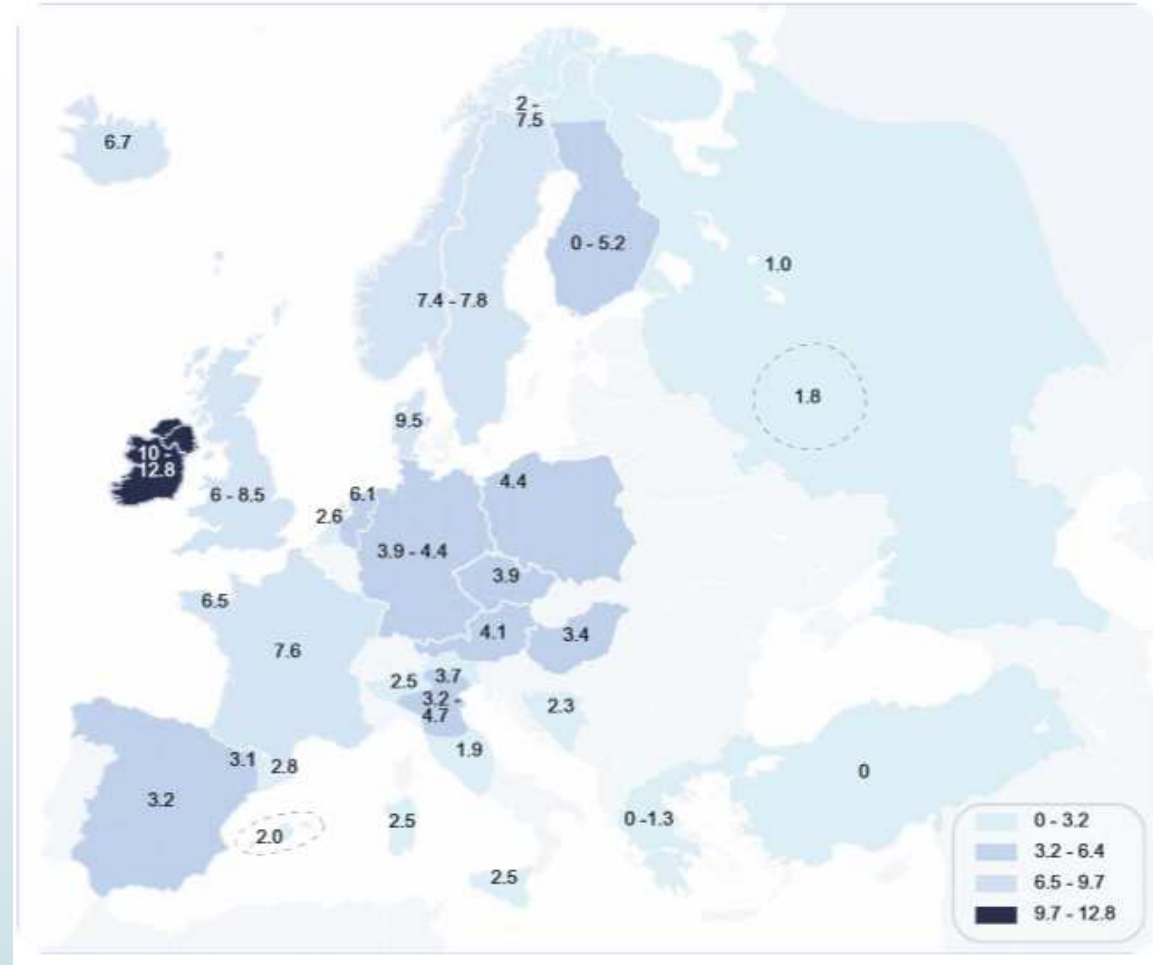




Le gène HFE (hémochromatose héréditaire de type I)

- ▶ HFE : 6p22.1 ; 6 exons
- ▶ HFE code une protéine de 343 AA
 - ▶ Peptide signal
 - ▶ Domaines extra-cellulaires de liaison (alpha-1 alpha-2 alpha 3)
 - ▶ Domaine transmembranaire
 - ▶ Domaine cytoplasmique
- ▶ Une mutation (C282Y) explique jusqu'à 90% des hémochromatoses (effet fondateur)

HH type I



Au 5eme siècle les irlandais (les scots) pillent et colonisent la grande Bretagne; Ils provoquent l'exode qui « receltise » l'armorique

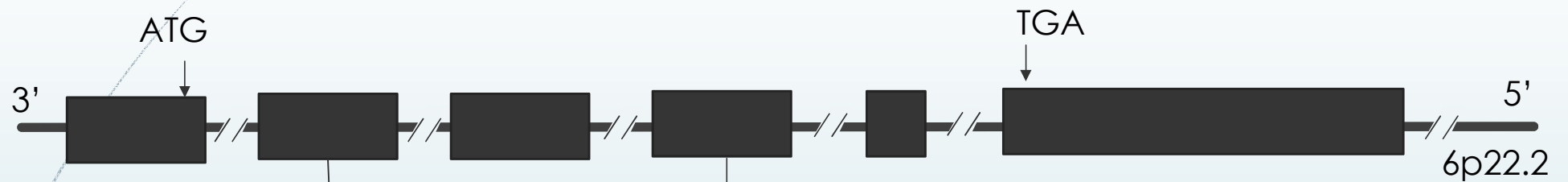
- Au 9eme siècle colonisation norvégienne de l'Irlande, puis échanges constants (au 11eme siècle union de la Norvège, du Danemark et de l'Angleterre)



Recommandations de l'HAS

- ▶ C282Y
- ▶ Rien quant à la méthode

Le gène HFE (hémochromatose héréditaire de type I)



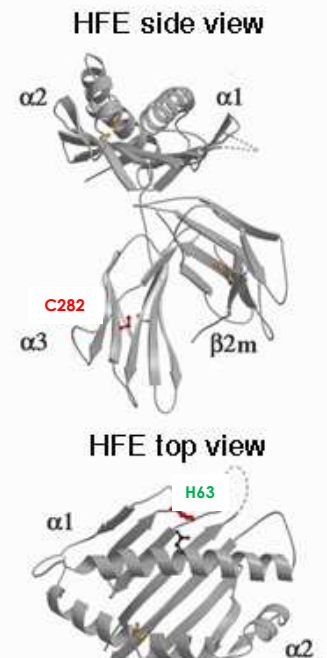
H63D
S65C

C282Y

C282Y : Effet fondateur (60 générations) 3-10% de porteurs (population celte)

60 à 90% des hémochromatoses héréditaires en France

C282Y cotée en B ; (ISO 15189) ; HAS : C282Y de première intention



Contrôle de qualité 2007 : 51 laboratoires

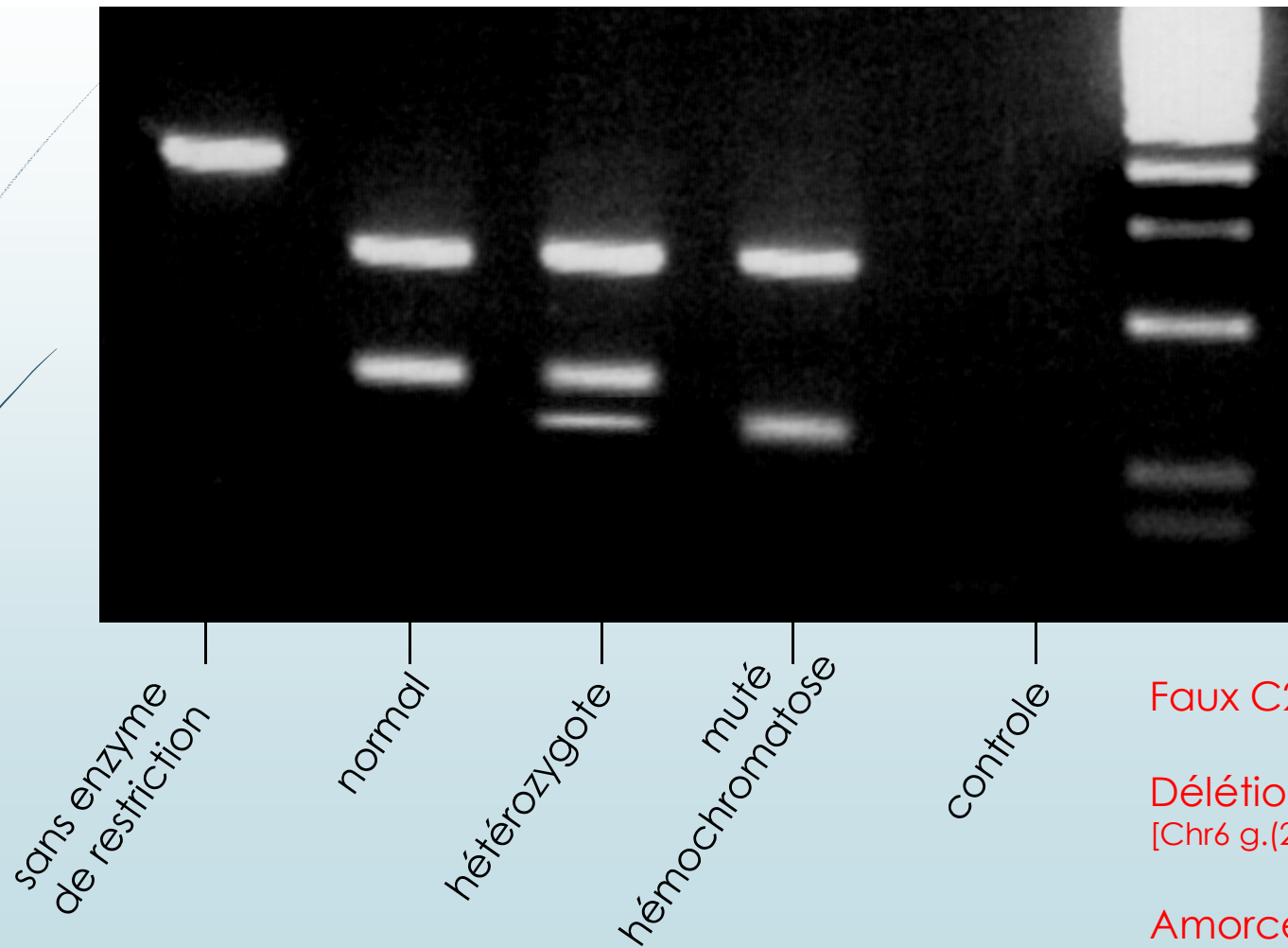
Pub med : recherche "HFE mutation AND detection method" : 85 résultats

tableau VII – réactifs ou techniques utilisés

Réactif ou technique	Nombre d'utilisateurs
PCR-RFLP - enzyme x (protocole "local")	26
PCR- temps réel (protocole "local") ou non précisé	6
PCR-Séquençage	3
PCR-SSO (protocole "local")	4
PCR-SSO (temps réel)	6
Autres techniques PCR non précisée	1
Autres techniques PCR-SSP (protocole "local")	1
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay A	3
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay B	1

Diagnostic moléculaire de l'hémochromatose

(type 1 282Y; RFLP : la mutation fait apparaître un site RsaI supplémentaire)



Faux C282Y homozygotes :

Délétion « sarde » du gène
[Chr6 g.(26 175 442)_g.(26 208 186)del]

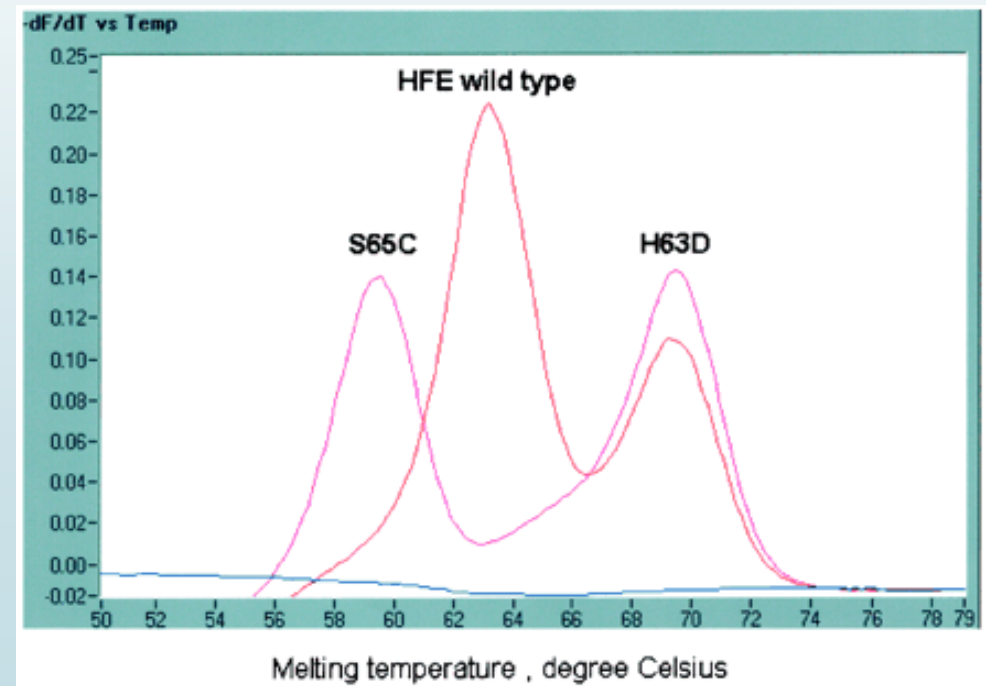
Amorces « 1996 » : hybridation
sur un SNP

Contrôle de qualité 2011 : 52 laboratoires

Réactif ou technique	Nombre d'utilisateurs
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay A	2
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay B	3
PCR-hétéroduplex ou PCR-PAGE (protocole "local")	1
PCR-DHPLC (protocole "local")	1
PCR-temps réel (protocole "local") ou non précisé	20
PCR-RFLP - enzyme x (protocole "local")	22
séquençage	3

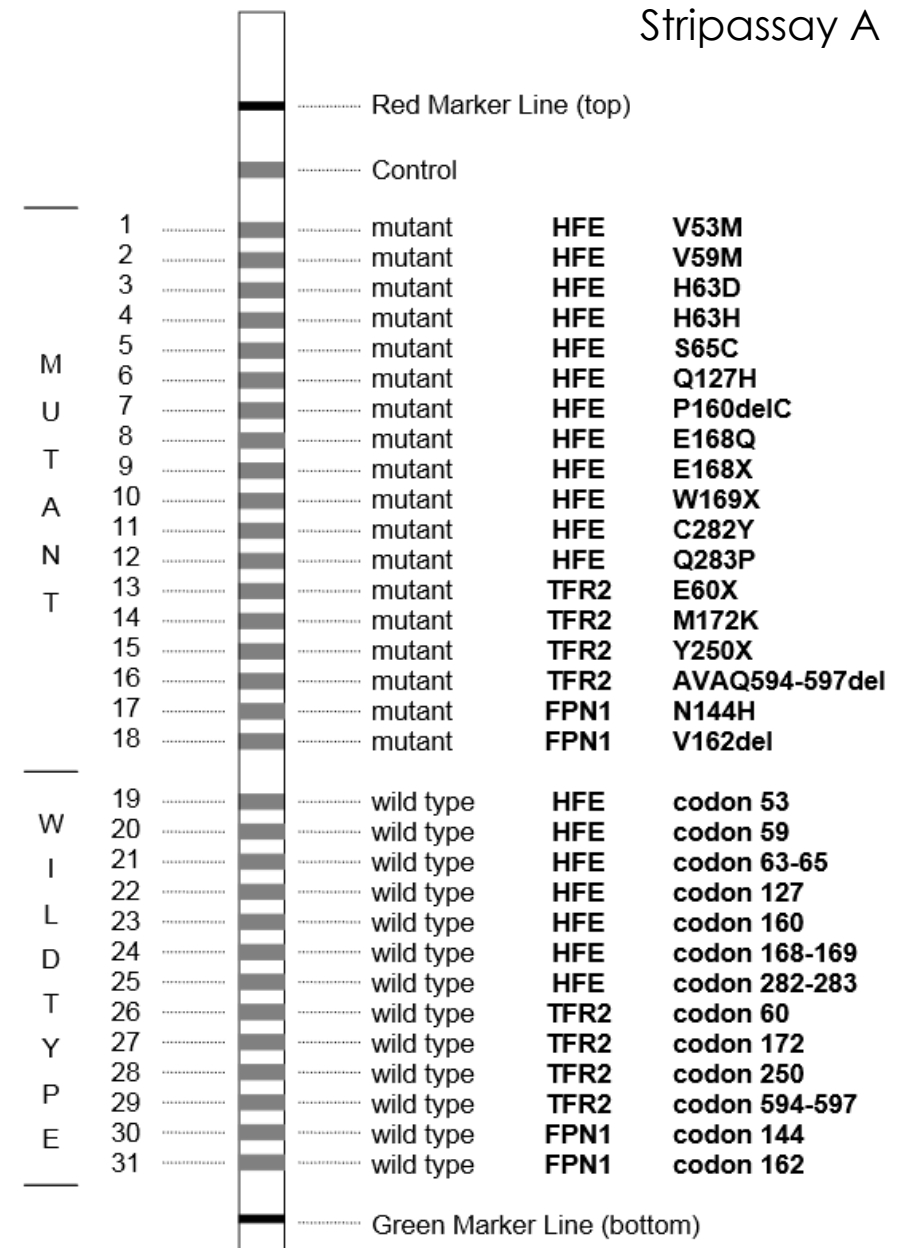
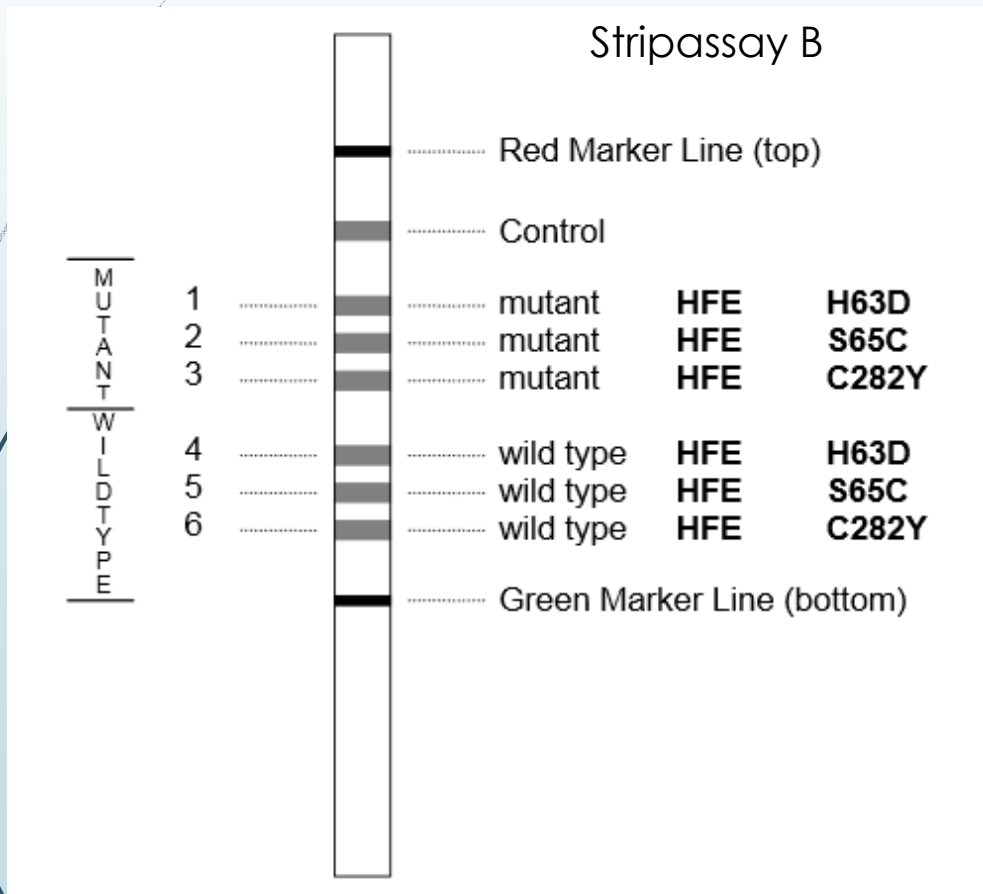
Courbes de fusion

- La temperature de dissociation est fonction de la séquence
- Discrimination des allèles wt, C282Y, autres mutations dans le segment amplifié
- Bon marché, rapide, simple



Viennalab stripassays

hybridation des produits de PCR biotinylés



Séquençage (1^{ère} ou 2^{nde} intention)



The Human Gene Mutation Database

at the Institute of Medical Genetics in Cardiff



[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol Symbol: Missense/nonsense

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
HFE <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	6p21.3	Haemochromatosis <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	<input type="text" value="NM_000410.3"/>	Not available	BIOBASE <small>Feature available to subscribers</small>

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	31	<input type="button" value="Get mutations"/>
Splicing	3	<input type="button" value="Get mutations"/>
Regulatory	2	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small deletions	5	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small insertions	1	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small indels	0	No mutations
Gross deletions	2	<input type="button" value="Get mutations"/>
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	1	<input type="button" value="Get mutations"/>
Repeat variations	0	No mutations

► Les mutations faux sens autres que C282Y sont des mutations privées

R6S
L46W
V53M
H63D ?
S65C ?
R66C
R67C
R71X
G93R
I105T
E114K
Q127H
D129N ?
W138X
E168Q
E168X
W169X
A176V ?
L183P
R224Q
Q233X
A271S
V272L
E277K ?
C282Y
Q283P
V295A
R330M
IVS2+4T>C
IVS3+1G>T
IVS5+1 G>A
c.203delT
c.278delG
c.479delG
c.794insA
c.1022-1034del

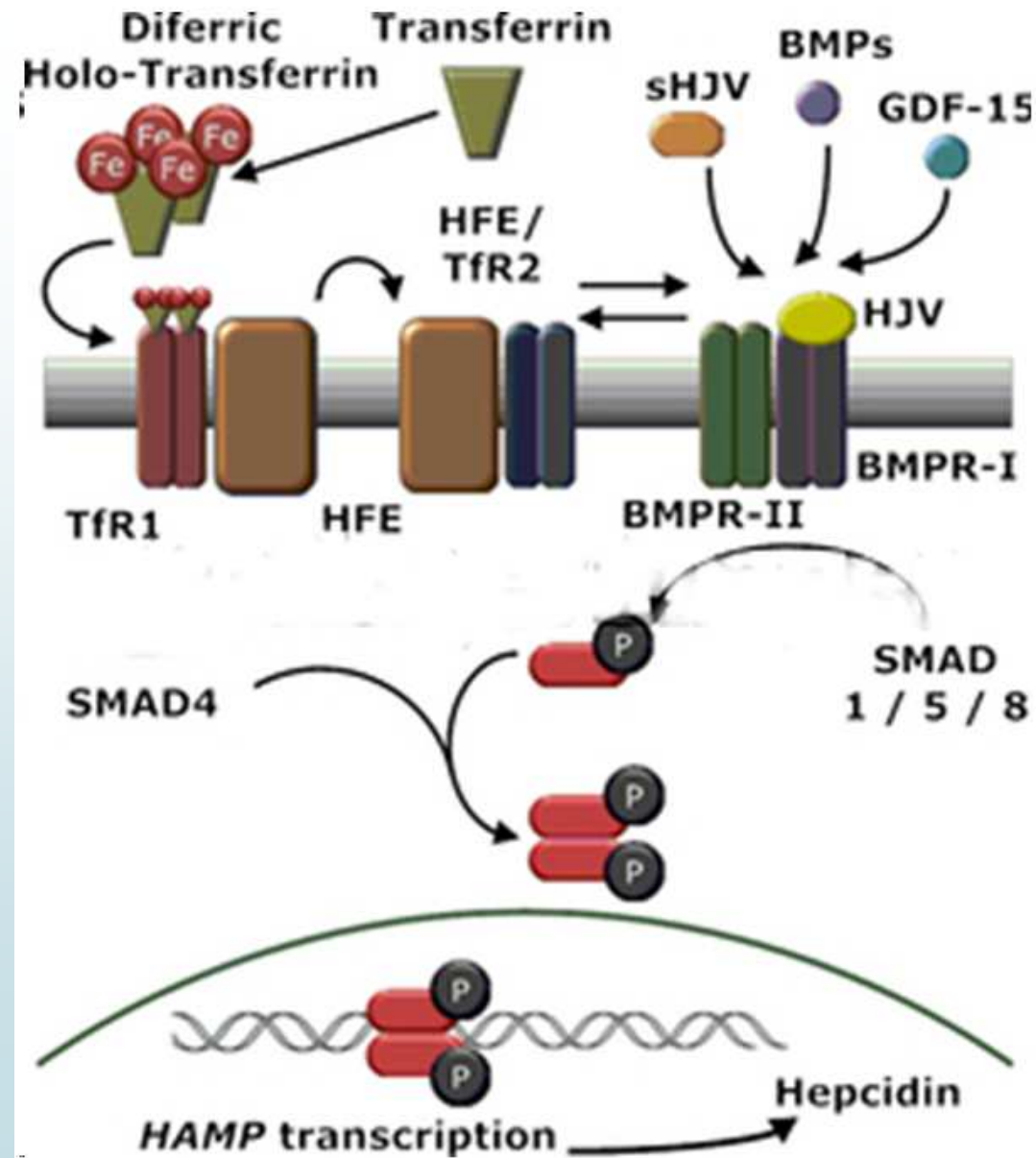
Les autres hémochromatoses héréditaires

Molecular genetics of haemochromatosis
G Le Gac and C Férec

<i>Classification</i>	<i>Gene</i>	<i>Protein</i>	<i>Inheritance</i>
Haemochromatosis type 1	<i>HFE</i>	HFE	AR
Haemochromatosis type 2A (juvenile haemochromatosis)	<i>HJV</i>	Haemojuvelin	AR
Haemochromatosis type 2B (juvenile haemochromatosis)	<i>HAMP</i>	Hepcidin	AR
Haemochromatosis type 3	<i>TFR2</i>	Transferrin receptor 2	AR
Haemochromatosis type 4	<i>SLC40A1</i>	Ferroportin	AD

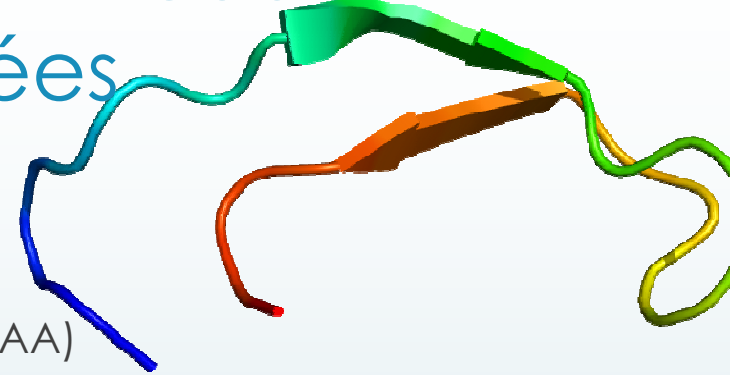
Les autres hémochromatoses héréditaires

- Types 2 et 3 : Le déterminant commun est la diminution de l'hépcidine



2B : Les mutations du gène HAMP codant l'hépcidine : 13 mutations privées

- Hémochromatose juvénile récessive
- HAMP; 19q13.12 ; 3 exons
- HAMP code un peptide circulant de 25 AA (précurseur 60AA)



The Human Gene Mutation Database
at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)


Gene symbol
Symbol: Missense/nonsense

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
HAMP <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	19q13.1	Hepcidin antimicrobial peptide <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	NM_021175.2	Not available	BIOBASE Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	5	<input type="button" value="Get mutations"/>
Splicing	0	No mutations
Regulatory	5	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small deletions	3	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small insertions	0	No mutations
Small indels	0	No mutations
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	0	No mutations

2A : Les mutations du gène HJV codant l'hémojuvéline : 45 mutations privées

- HJV; 1q21.1 ; 4 exons
- Hémochromatose juvénile autosomique dominante

 **The Human Gene Mutation Database**
at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol Symbol: Missense/nonsense

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
HFE2 <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	1q21.1	Haemochromatosis type 2 (juvenile) <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	NM_213653.3	Not available	BIOBASE Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	34	<input type="button" value="Get mutations"/>
Splicing	0	No mutations
Regulatory	0	No mutations
Small deletions	7	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small insertions	3	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small indels	1	<input type="button" value="Get mutations"/>
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	0	No mutations

Type 3 : le gène TFR2

- Hémochromatose récessive de l'adulte jeune
- TFR2 ; 7q22.1 ; 18 exons, 2 transcrits. Tfr2-alpha prédomine dans le foie
- 20 mutations privées



The Human Gene Mutation Database
at the Institute of Medical Genetics in Cardiff



[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol Go!

Symbol: Missense/nonsense Go!

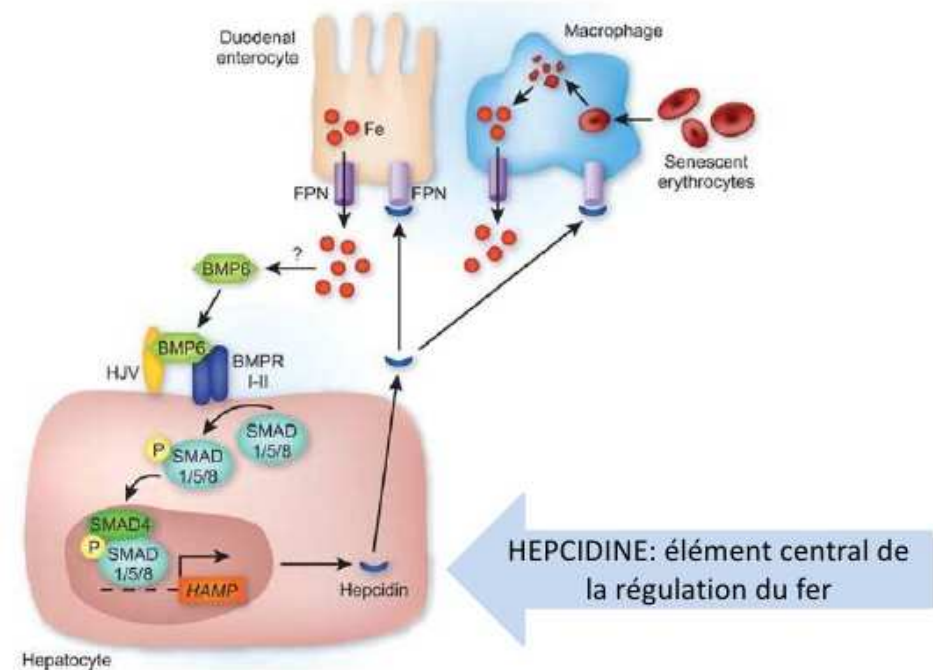
Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
TFR2 <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	7q22	Transferrin receptor 2 <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	NM_003227.3	Not available	Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	13	<input type="button" value="Get mutations"/>
Splicing	3	<input type="button" value="Get mutations"/>
Regulatory	0	No mutations
Small deletions	3	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small insertions	1	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small indels	0	No mutations
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	0	No mutations
Repeat variations	0	No mutations
Get all mutations by type		Feature available to subscribers
Public total (HGMD Professional 2014.4 total)	20 (35)	


Les autres hémochromatoses héréditaires

- ▶ Autre mécanisme : l'hépcidine se lie à la ferroportine pour l'inactiver (bloque l'absorption entérocytaire et la libération macrophagique)
- ▶ HH type 4 : autosomique dominant, « résistance à l'hépcidine »

Cycle du fer



- ▶ Hémochromatose dominante
- ▶ Gène SLC40A1 ; 8 exons; 50 mutations privées
- ▶ SLC40A1 code un récepteur transmembranaire de 571AA



The Human Gene Mutation Database
at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol: Symbol: Missense/nonsense

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
SLC40A1 <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	2q32	Solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1 (SLC11A3, ferroportin) <small>(Aliases: available to subscribers)</small>	NM_014585.5	Not available	BIOBASE Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	45	<input type="button" value="Get mutations"/>
Splicing	2	<input type="button" value="Get mutations"/>
Regulatory	1	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small deletions	2	<input type="button" value="Get mutations"/>
Small insertions	0	No mutations
Small indels	0	No mutations
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	0	No mutations
Repeat variations	0	No mutations

[Get all mutations by type](#)

BIOBASE