

Thème 3A -Variation génétique et santé

Classe : Première SPE SVT
Durée conseillée : 3 semaines
Nombre de TP : 3

En rouge : Bilans à faire noter aux élèves

En bleu : Activités pratiques

En vert : Problématique et hypothèses



Chapitre 1 Les maladies liées au patrimoine génétique

(Acc) Nous avons vu qu'une mutation de l'ADN peut parfois modifier la protéine correspondante ce qui peut causer des dysfonctionnements au niveau cellulaire et moléculaire. (Déf) Dans certains cas, les mutations causent des maladies génétiques qui sont transmises des parents vers les enfants : ce sont des maladies héréditaires comme la mucoviscidose, la drépanocytose, la myopathie de Duchenne et bien d'autres. Comprendre l'origine de ces maladies permet également d'envisager leur dépistage et leur soin, y compris par des techniques complexes comme la thérapie génique.

Pb : Comment les mutations induisent-elles des défauts à différentes échelles (organisme, cellule, molécule) et comment limiter leurs effets ?

Plan :

- 1- Les causes des maladies génétiques
- 2- Prévenir et soigner les maladies monogénétiques
- 3- Les maladies multifactorielles + Cancer

I. Comprendre la cause d'une maladie génétique

TP 1 : La mucoviscidose

Problématique : Comment une mutation de l'ADN peut-elle produire une telle maladie ?

1- Des maladies génétiques héréditaires (p242-243)

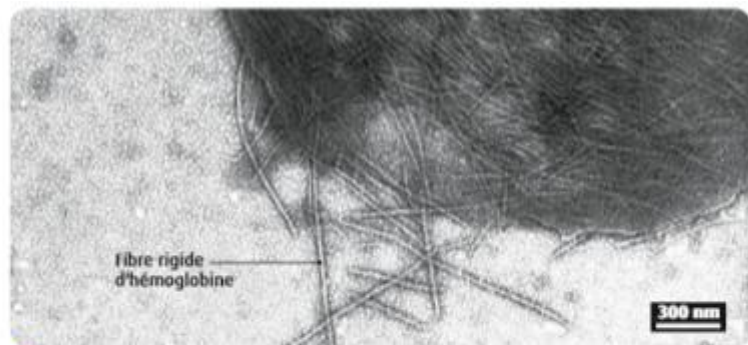
Le caractère héréditaire de certaines maladies permet d'envisager qu'elles sont causées par la mutation d'un gène, formant un allèle morbide (causant une maladie). Ces mutations causent des dysfonctionnements plus ou moins graves (drépanocytose, mucoviscidose, myopathie de Duchenne, daltonisme ...). Dans ces cas, seul un gène est impacté dans le génome et on parle de « maladie monogénétique ».

Exemple :

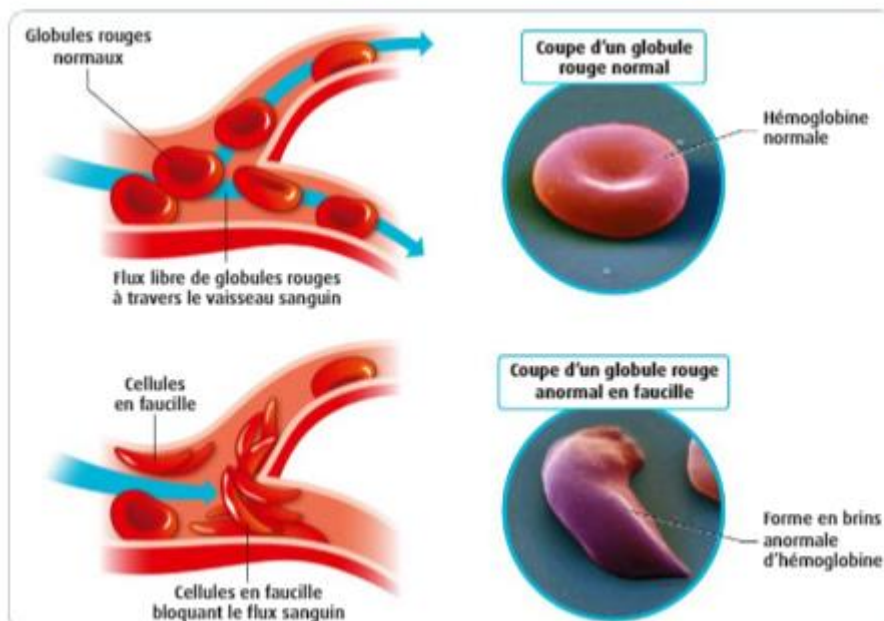
- gène CFTR muté dans la mucoviscidose (Chromosome 7)
- gène de la globine Bêta muté pour la drépanocytose (Chromosome 11)
- gène de la dystrophine pour la myopathie de Duchenne (chromosome X)

- En France, 1 cas de drépanocytose pour 3 000 naissances.
- Maladie particulièrement fréquente dans les populations d'origine antillaise, africaine, indienne et méditerranéenne.
- Symptômes : essoufflement, fatigue excessive, sensation de faiblesse, pâleur, crises douloureuses abdominales ou dans les membres, risque accru d'infections, etc.

1 Quelques informations sur la drépanocytose



2 Cytoplasme d'une hématie de personne atteinte de drépanocytose (vue au MET). Chaque hématie (ou globule rouge) contient environ 300 millions de molécules d'hémoglobine solubles dans le cytoplasme appelées HbA. Chez les personnes drépanocytaires, les hématies contiennent des molécules d'hémoglobine appelées HbS qui forment des fibres rigides dans le cytoplasme lorsque l'environnement est pauvre en dioxygène, comme dans les capillaires à la sortie des organes par exemple.

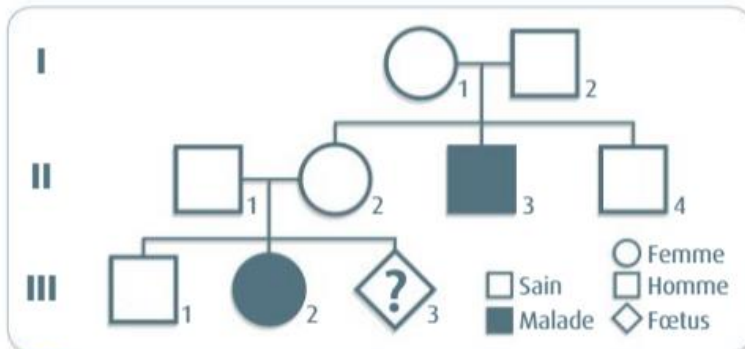


3 Vaisseaux sanguins et hématies d'une personne atteinte de la drépanocytose et d'une personne témoin (schémas et vues au MEB). Les hématies du malade ont une forme inhabituelle, en faucille. On parle d'hématies falciformes. Elles sont plus rigides et fragiles que les hématies d'une personne saine. Ces caractéristiques sont à l'origine de leur destruction anormalement rapide mais également du blocage de la circulation dans les capillaires.

2- Les différents types de maladies génétiques selon l'hérédité

Lorsque le gène causant la maladie est porté par des chromosomes 1 à 22, on parle de maladie autosomique (ou autosomale, le gène est porté par les autosomes). Si la maladie est portée par les chromosomes sexuels X ou Y (gonosomes), on parle de maladie gonosomique (ou gonosomale).

D'autre part, on définit également la mutation par son caractère dominant ou récessif. La plupart des maladies monogénétiques sont récessives (mucoviscidose, drépanocytose, myopathie de Duchenne) mais quelques maladies monogénétiques sont dominantes (maladie de Charcot, chorée de Huntington).



2 Un arbre généalogique d'une famille touchée par la drépanocytose.

Les couples présentant un risque plus important de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique telle que la drépanocytose peuvent bénéficier d'un conseil génétique. Composé de plusieurs médecins, le conseil génétique permet de conseiller et d'informer ces couples de la nature et des conséquences de cette maladie ainsi que de la probabilité de la transmettre à leur descendance.

L'étude de l'arbre généalogique d'une famille permet de déterminer le mode de transmission.

Ici, on constate que les parents I1 et I2 sont sains et ont un enfant malade (II3). On en déduit que la maladie est récessive.

De plus, la maladie touche homme (II3) et femme (III2) ce qui suggère qu'elle est autosomale.

NB : les parents I1 et I2 sains possèdent un allèle sain et allèle malade (récessif) sont dits porteurs sains.

3- Les échelles de phénotype et les liens de causalité (voir tableau)

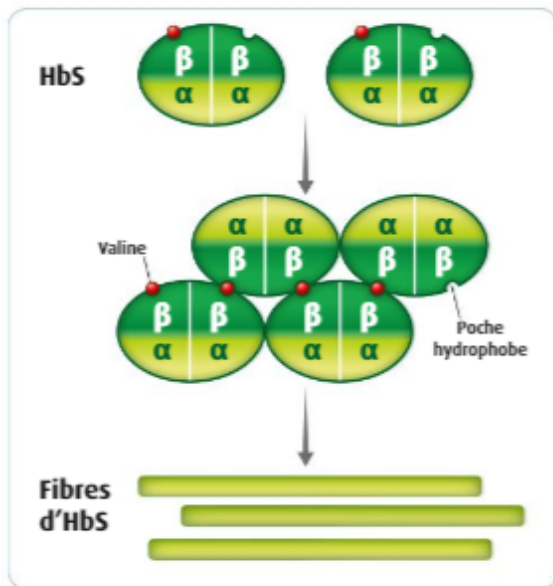
Les mutations de l'ADN (substitution, délétion, addition...) vont modifier la séquence d'acide aminé de la protéine correspondante, à l'issue de la transcription puis la traduction. Cette protéine sera alors affectée de différentes manières :

- forme différente (Ex : changement de forme de la protéine : Globine Bêta et hémoglobine en forme de baguette)
- protéine similaire mais avec un dysfonctionnement (Ex : CFTR et Δ Phe508).
- protéine plus courte ou absente (codon STOP et mutation non-sens)

Les défauts constatés se caractérisent à 3 échelles :

- l'échelle moléculaire (ADN, protéine)
- l'échelle cellulaire (défauts au niveau de la cellule et des organites)
- l'échelle macroscopique (organes et organismes). Cette échelle correspond souvent aux symptômes de la maladie.

Remarque : Les défauts ne sont pas toujours présents dans toutes les cellules car chaque cellule est spécialisée et exprime seulement certains gènes. Par exemple, le gène CFTR s'exprime principalement dans les poumons, les organes digestifs, sexuels et la peau.



4 La formation des fibres par les molécules HbS.
L'hémoglobine est une molécule formée par l'association de quatre protéines : deux α -globines et deux β -globines. La β -globine des HbS diffère de la β -globine des HbA (hémoglobine des personnes non atteintes) par un seul acide aminé : la valine remplace un acide glutamique en position 6. Or, la valine, à l'inverse de l'acide glutamique est un acide aminé hydrophobe. Les globines étant entourées par un film d'eau, la valine vient se fixer dans une poche hydrophobe d'une β -globine d'une autre HbS. Les HbS s'associent, formant ainsi des fibres rigides.

J'utilise Anagène

		1	10	20
AlleleBetaA.adn	< > 0	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGA		
AlleleBetaS.adn	< > 0	ATGGTGCACCTGACTCCTGTGGA		
GlobineBetaA.pro	< > 0	MetValHisLeuThrProGluG		
GlobineBetaS.pro	< > 0	MetValHisLeuThrProValG		

5 Comparaison des séquences nucléotidiques et peptidiques des deux globines β (de HbA et HbS). La suite des séquences est identique, de même qu'il n'y a pas de différence entre les séquences des α -globines des hémoglobines HbA et HbS. Seuls les individus homozygotes pour l'allèle « GlobineBetaS », c'est-à-dire possédant deux allèles « GlobineBetaS », sont atteints de drépanocytose. La drépanocytose est ainsi appelée maladie autosomale récessive.

- En France, 1 cas de β -thalassémie pour 200 000 naissances.
- Maladie particulièrement fréquente dans les populations d'origine antillaise, africaine, et méditerranéenne.
- Symptômes : essoufflement, fatigue, pâleur, risque accru d'infections, problèmes osseux, possibles retards de croissance, etc.

6 Quelques informations sur la β -thalassémie

rigides.

J'utilise Anagène

110203040506070

Traitement

Identités

betacod.adn

tha1cod.adn

tha4cod.adn

tha7cod.adn

<

>

0

0

0

0

0

0

Alignement multiple de séquences d'ADN

ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAACTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAGTTG

-----T-----

-----C-----

7 Comparaison de séquences nucléotidiques d'allèles codant la β -globine dans différentes formes de β -thalassémie. Dans cette maladie, les chaînes β de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale. Environ 200 mutations différentes dans le gène qui code la β -globine sont responsables de β -thalassémie. Le degré de sévérité de la maladie dépend de la nature de l'anomalie génétique en cause : dans certains cas, le gène muté ne fabrique plus du tout de β -globine et dans d'autres cas, le gène altéré en fabrique peu. Betacod : allèle d'individu non malade ; tha1cod, tha4cod et tha7cod : allèles d'individus malades. Les individus malades ont deux allèles mutés.

II. Prévenir ou soigner des maladies monogénétiques

1- Les dépistages et le calcul de risque (p244)

Un arbre généalogique permet d'envisager la nature de la mutation (autosomale, gonosomale, dominant, récessif) et d'évaluer le risque génétique. Dans le cas d'une maladie autosomale récessive, chaque parent hétérozygote (A//a) risquent de donner l'allèle malade (a) à raison d'une chance sur 2. Ils ont donc 1 chance sur 4 d'avoir un enfant atteint par la maladie. On peut également identifier le risque qu'une personne de génotype inconnue soit hétérozygote en connaissant le pourcentage d'enfants atteints (voir document 6). Par exemple, dans le cas de la mucoviscidose, un enfant sur 4500 naît avec la maladie en France, ce qui permet de déterminer que 1 français sur 34 est hétérozygote (A//a).

Document 6 : Arbre généalogique de la famille

La mucoviscidose touche **un enfant sur 4500 naissances** en France, c'est-à-dire que près de 200 enfants qui naissent chaque année sont atteints de mucoviscidose. Les parents ne sont pas forcément touchés car ils peuvent être **porteurs sains** : ils possèdent un allèle malade et un allèle sain : ils sont **hétérozygote**.

Le tableau ci-contre montre que les hétérozygotes (A/a) ont une fréquence de $2pq$.

Fréquence de la mucoviscidose (a/a) :

$$q^2 = 1/4500 \text{ donc } q = 1/67$$

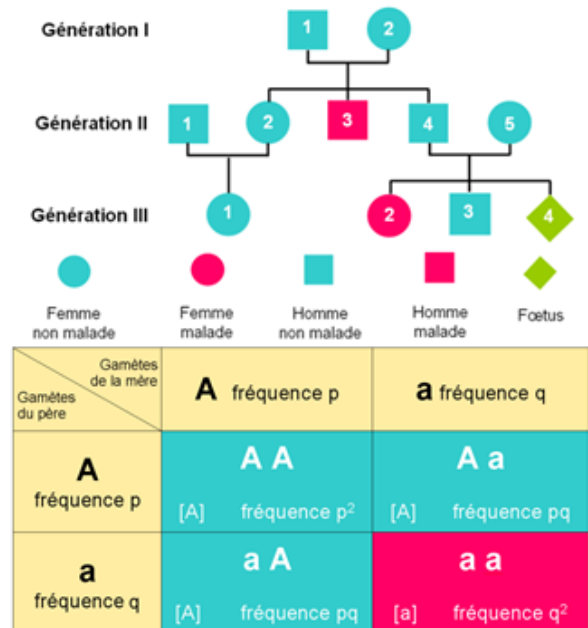
$$\text{Or, } p + q = 1$$

$$\text{Donc } p = 1 - q \text{ soit } 1 - 1/67 \text{ c'est à dire environ } 66/67.$$

Fréquence des hétérozygotes (A/a) :

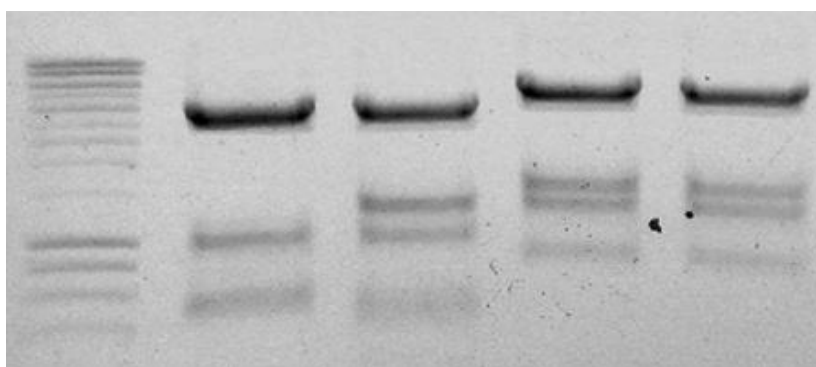
$$2pq \text{ soit } 2 \times 66/67 \times 1/67 = 132/4489 \text{ soit env. } 1/34$$

Un Français sur 34 est donc hétérozygote.

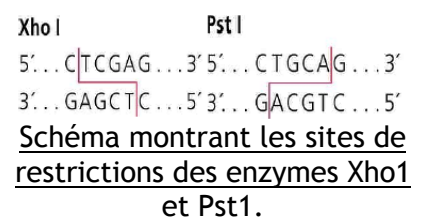


On peut également faire un dépistage par un « test ADN ». Celui-ci vise à découper l'ADN par des enzymes appelées enzymes de restriction (Pst1, EcoR1, Xho1 ...). Ces enzymes coupent l'ADN au niveau de séquences spécifiques (voir exemple ci-dessous). Ainsi, le traitement d'un ADN par ces enzymes va former des fragments d'ADN dont le nombre et la taille sont spécifiques de l'individu : c'est le profil ADN. On compare ensuite les profils ADN (individu sain, malade) pour déterminer si l'individu est malade.

Enfin, dans certains cas, il est nécessaire de réaliser une PCR de séquençage pour déterminer précisément la séquence d'ADN de l'allèle porteur de la mutation. En effet, la plupart des maladies génétiques connues sont causées par diverses mutations (*sera revu en Term SPE*) et certaines sont plus graves que d'autres.



Photographie des résultats d'une électrophorèse d'ADN montrant les fragments d'ADN issus de l'action des enzymes de restriction



Vidéo fonctionnement enzyme de restriction :

<https://www.youtube.com/watch?v=0iwWCFG4fHs> (pas joli mais montre les séquences spécifiques)

<https://www.youtube.com/watch?v=aA5fyWJh5S0> (très joli et permet d'avoir les « sticky ends »)

https://www.youtube.com/watch?v=Ik_Pxht1LM0 (joli mais plus compliqué).

2- La modulation par l'environnement (p244-245)

Les traitements de la maladie se font principalement de façon symptomatique (on évite les problèmes) grâce à l'environnement. Par exemple, les personnes atteintes de mucoviscidose ont des séances de kinésithérapie respiratoire pour éliminer le mucus épais qui encombre leurs bronches. Les individus atteints de drépanocytose sont traités par oxygénothérapie (air riche en O_2) et on utilise également des médicaments anti-douleurs.

Dans les cas les plus graves, on tente également des greffes (cas de la mucoviscidose : greffe cœur-poumon ; drépanocytose : greffe de moëlle osseuse) afin d'éliminer les cellules contenant la mutation. Néanmoins, il est très difficile de trouver des donneurs compatibles.

3- La thérapie génique (6 p 245)

Enfin, les médecins et les chercheurs développent des stratégies de thérapie génique dont l'efficacité ne cesse de s'améliorer. Il s'agit d'insérer un morceau d'ADN (transgène) dans les cellules pour permettre de remplacer la fonction de l'allèle muté. Pour cela, on utilise un vecteur qui est souvent un virus modifié capable d'injecter de l'ADN dans notre génome. Malgré tout, ces techniques ne fonctionnent pas parfaitement (modification de toutes les cellules) et ne sont pas réalisables sur toutes les maladies.

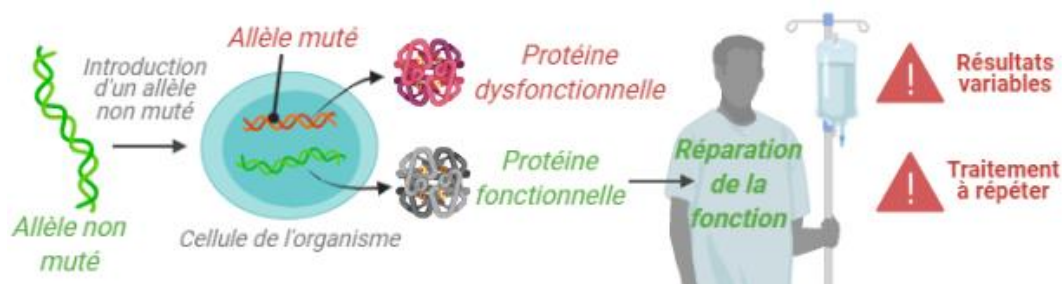


Schéma du principe simplifié de la thérapie génique (Crédit : M POURCHER)

Interview de Marina Cavazzana, pédiatre hématologue à l'hôpital Necker.

En 2016, pour la première fois, un jeune patient souffrant de drépanocytose est traité à l'aide de ses propres cellules souches prélevées par ponction de la moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur rétroviral. Ce vecteur est dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé auquel on a inséré un allèle sauvage (ou « normal ») du gène de la β -globine. Après une chimiothérapie destinée à éliminer des cellules souches porteuses du gène muté de la β -globine, les cellules souches modifiées sont injectées afin de constituer une nouvelle moelle. L'hémoglobine HbS continue d'être produite, mais elle entre en compétition avec l'hémoglobine saine nouvellement synthétisée, et, au bout de trois mois, la nouvelle hémoglobine représente 48 % de l'hémoglobine présente dans le sang du patient. Cette thérapie a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de cette maladie. À ce jour, les patients

traités avec la thérapie génique ne présentent en effet plus aucun symptôme, mais une surveillance accrue est encore nécessaire dans les années à venir afin de s'assurer que le traitement n'entraîne pas d'effets indésirables imprévus.

- 1 Prélèvement des cellules souches de la moelle osseuse
- 2 Modification du virus : Gènes de virulence supprimés, virus modifié = vecteur. Insertion de l'allèle sauvage du gène β -globine.
- 3 Injection des cellules souches modifiées
- 4 Les cellules souches portant l'allèle sauvage constituent une nouvelle moelle

6 La thérapie génique, un espoir de traitement de la drépanocytose.

Enfin, une technique récente (2011) pourrait être employée de façon très générale sur toutes les maladies génétiques : CRISPR-Cas9. C'est un système enzymatique qui est capable de corriger l'ADN et pourrait éliminer des mutations.

III. Les maladies génétiques multifactorielles

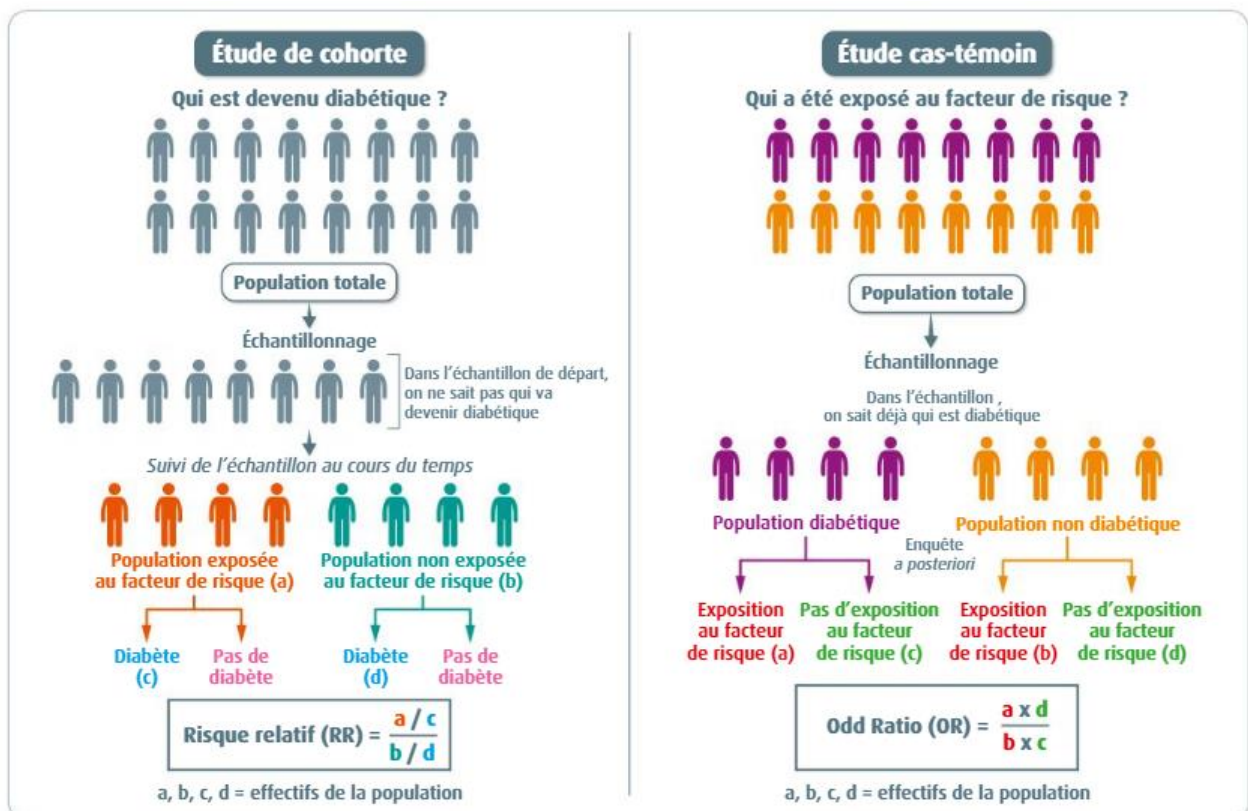
TP 2 : La cancérisation (Activité 3)

1- Les études épidémiologiques (p249)

Les causes de certaines maladies ne sont pas toujours aussi faciles à démontrer. En effet, plusieurs gènes peuvent participer au développement de la pathologie : on parle de maladies multigéniques (ou multifactorielles).

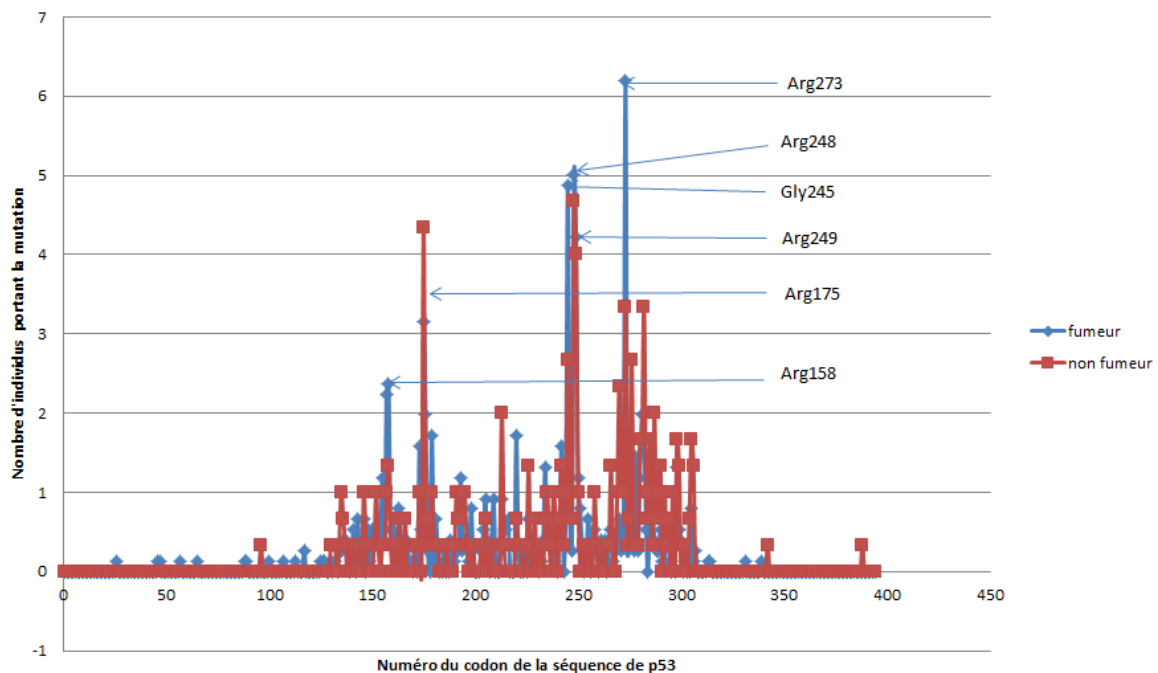
Dans ce cas, on réalise des études épidémiologiques qui visent à recenser un très grand nombre de données (mode de vie, patrimoine génétique, cas familiaux ...). On étudie alors la prévalence : c'est le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens. Pour cela, on réalise 2 types analyses (docs 2 p248 et 5 p249) :

- L'analyse des cas témoins qui vise à comparer les personnes « affectées/non affectées » (ex : cancers/pas de cancer) pour rechercher une association avec des gènes ou des marqueurs (SNP, cf chapitre 5) pour le développement de la pathologie. Elles sont rapides, moins coûteuses mais peu fiables.
- L'analyse des cohortes qui vise à comparer des personnes exposées/non exposées (fumeur, non-fumeur) pour identifier si cette exposition a un lien avec le développement de la maladie. Elles sont plus longues, plus coûteuses mais beaucoup plus fiables.



2 Les différents types d'études épidémiologiques. Les études de cohorte permettent de calculer le risque relatif (RR) associé à un facteur de risque (qu'il soit génétique, comme la présence de certains SNP, ou lié au mode de vie). Ces études suivent un échantillon de population au cours du temps, et on regarde qui va développer ou non la maladie. Les études cas-témoins permettent de calculer un *Odd Ratio* (OR). Dans ces études, on sait qui est malade dès le début de l'étude et on questionne les personnes sur leurs habitudes antérieures au développement de la maladie. Un risque relatif, ou un *Odd Ratio*, égal à 2 signifie que la maladie est deux fois plus probable chez les individus exposés au facteur de risque.

**Graphique montrant le nombre d'occurrences des mutations de p53
chez les fumeurs et non fumeurs**



Graphique réalisé en TP montrant une analyse de type cohorte (fumeurs/non-fumeurs) et montrant l'association avec certaines mutations ponctuelles dans le gène p53.

ATTENTION : Les gènes identifiés ne sont pas toujours les « causes » de la maladie mais une corrélation (peut être une conséquence, un phénomène collatéral ...). Il faut donc ensuite faire une étude du gène ou marqueur afin de valider son implication dans le développement de la maladie.

2- Les gènes de prédisposition

Les études épidémiologiques permettent alors d'identifier des gènes de prédisposition à diverses maladies (cancers, diabète ...) tels que :

- Glycogène synthase (diabète type 2)
- Transporteur de glucose GLUT (diabète de type 2)
- Protéase Calpaïne 10 : CAPN-10 (diabète de type 2)
- *BrCA1 et 2 (cancer du sein) → Cf Chapitre 2*
- *p53 (cancer en général) → Cf Chapitre 2*

Les gènes de prédisposition au cancer sont appelés oncogènes → Cf Chapitre 2

3- L'effet de l'environnement

Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent que l'environnement est également décisif dans le développement de certaines pathologies, en particulier à cause de :

- L'exposition variable aux mutagènes (alcool, tabac, amiante ...)
- Le mode d'alimentation trop riche (gras, sucre, sel ...)
- Le mode d'activité (trop sédentaire, pas assez de sport)
- Les pratiques à risque (sexualité, cabine à UV, alcoolisation massive ...)
- L'hygiène et l'accès aux soins (vaccination, ...)

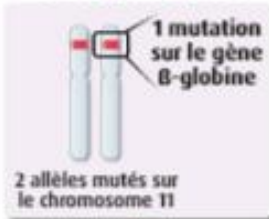
Maladie Caractéristiques	Mucoviscidose	Drépanocytose (anémie falciforme)	Phénylcétonurie	Myopathie de Duchenne
Phénotype macroscopique (symptômes)	- Poumons et bronches obstrués par un mucus épais - insuffisance hépatique - Insuffisance digestive - Stérilité - Sueur salée - espérance de vie : 25 à 30 ans	- Essoufflement - Palpitation cardiaques - Lèvres bleues - Atteintes tissulaires - Obstruction des capillaires sanguins	- retard mental extrêmement sévère - leurs réflexes sont hyperactifs - espérance de vie : 25 à 30 ans	- DMD (Dystrophie Musculaire de Duchenne) - atrophie musculaire - espérance de vie : 25 à 30 ans - Scoliose - Troubles cardiaques - Enraidissement des articulations - Retard mental (parfois)
Phénotype cellulaire	- Les cellules de l'épithélium bronchique sécrètent un mucus épais	- Globules rouges falciforme (anémie falciforme)	- myélinisation de leurs nerfs est défectueuse - excès de phénylalanine	- Nécrose cell. musculaires - Désorganisation du contenu des cellules musculaires
Phénotype moléculaire	- Le canal à chlore (CFTR) est déficient : pas d'excrétion de chlore et pas d'excrétion d'eau > le mucus est épais.	- Les hémoglobines S (HbS) peuvent former des paquets (polymères) et des baguettes qui déforment les globules rouges	- déficience de l'enzyme hépatique PAH (Phénylalanine Hydroxylase) qui transforme la phénylalanine en tyrosine	- Dysfonctionnement de la dystrophine : protéine d'ancrage des myofilaments (actine et myosine).
Mutation	3 délétions (positions 1520, 1521 et 1523) au sein du gène CFTR (chromosome 7) - ΔPhe 508 (délétion d'un AA) de la protéine CFTR Nombreuses autres mutations	Substitution d'un A en T (GAG → GTG) sur le gène HbA sur le chromosome 11 (le gène muté est appelé HbS) - Glu7Val (faux sens)	Substitution : G → A à la position n° 473 du gène PAH (chr 12) Arg158Gln (faux sens) Nombreuses autres mutations (lien)	Substitution d'un T en A à la position 117 du gène de la dystrophine (chr X) Insertion d'un TAA (au lieu de TAT) > Codon stop et protéine tronquée très tôt dans la séquence.
Transmission (hérédité)	Maladie autosomale (chr 7) récessive	Maladie autosomale (chr 11) récessive	Maladie autosomale chr 12) récessive	Maladie gonosomale (X) récessive
Dépistage	- Test à 3 jours après la naissance (dosage sueur et analyse génétique)	- Test à 3 jours après la naissance (dosage et analyse génétique) Electrophorèse : permet de détecter les protéines HbA et HbS (ne migrent pas à la même distance)	- Test de Guthrie (3 jours après la naissance)	Dépistage génétique : n'est pas proposé systématiquement à la naissance.
Soins	- oxygénothérapie - nébulisation (médicaments dans les bronches) - Régime hypercalorique - kinésithérapie - greffe de poumons	- Oxygénothérapie - Eviter les séjours en altitude ou l'avion	- Régime alimentaire très strict (pas de viande, lait)	- Rééducation, Kiné - Appareillage (fauteuil roulant) - Traitement nutritionnel (difficulté de déglutition).
Thérapie génique	- Thérapie génique (mis au point sur l'animal, en cours chez l'homme)	- Thérapie génique Test chez l'animal en 2001 et débuts des essais chez l'humain en 2005, réussite en 2016	- Thérapie génique (non mise au point sur l'animal)	- Thérapie génique (Exon skipping) permet d'enlever l'exon contenant la mutation (et conserve le cadre de lecture).

Tableau comparatif des caractéristiques de 4 maladies génétiques.

L'ESSENTIEL PAR L'IMAGE

Des maladies génétiques liées à l'hémoglobine

La drépanocytose



THÉRAPIE GÉNIQUE
Intégrer dans le génome un gène sain de la β -globine

La β -thalassémie

(Mêmes traitements que la drépanocytose)



Production insuffisante d'hémoglobine totale

Patient atteint de β -thalassémie

Symptômes

- Essoufflement
- Crises douloureuses
- Risque d'infections

TRAITEMENTS POUR SOULAGER LES SYMPTÔMES
Antidouleurs, oxygénothérapie, prévention des infections par vaccination et antibiotiques

Symptômes

- Essoufflement
- Risque d'infections
- Retards de croissance

Le diabète de type 2 = une maladie liée au patrimoine génétique et au mode de vie

Patrimoine génétique



Présence d'allèles à risque



Facteurs de risque

Obésité

Environnement et mode de vie



- Alimentation grasse et sucrée
- Sédentarité
- Milieu social défavorisé

RECHERCHE DES CAUSES DE LA MALADIE = ÉPIDÉMIOLOGIE

- Études de cohorte
- Études cas-témoin

- Études des polymorphismes génétiques associés à la maladie
- Études des facteurs de risque (génétiques ou environnementaux) associés au développement de la maladie

Recherche des variations nucléotidiques (SNP) liées à la maladie

