

Origine et transmission des maladies monogéniques

D'après Spécialité SVT Bordas 2019

Comment la compréhension des causes et du mode de transmission d'une maladie monogénique permet-elle d'évaluer le risque génétique ?

Document 1. Mode de transmission de la mucoviscidose et identification du gène CFTR.

Tout individu possède **deux allèles de chaque gène**. Si les **deux allèles sont identiques**, le sujet est dit **homozygote**. Dans le cas contraire, le sujet est qualifié d'**hétérozygote**.

L'examen d'**arbres généalogiques familiaux** permet de déterminer qu'il s'agit d'une maladie à **transmission autosomique récessive**.

On peut en effet déterminer comment l'allèle responsable est transmis et à quelles conditions un sujet est atteint.

Les différents génotypes possibles.

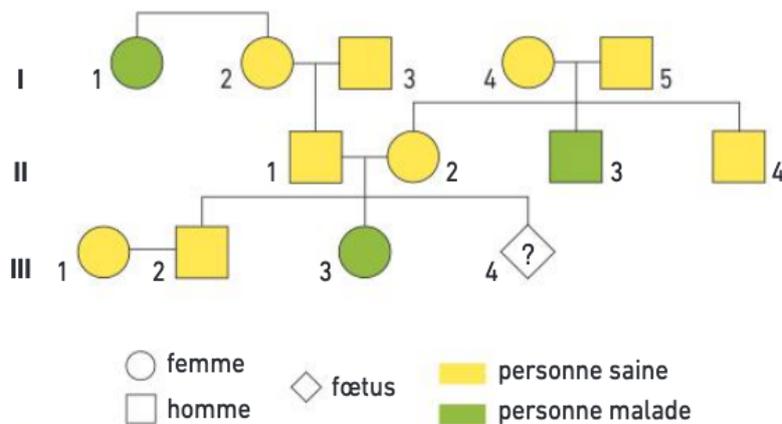
Homozygote sain : $(\frac{M}{M})$

Hétérozygote porteur sain : $(\frac{M}{m})$

Homozygote malade : $(\frac{m}{m})$

Avec M → allèle sauvage et m → allèle muté (morbide)

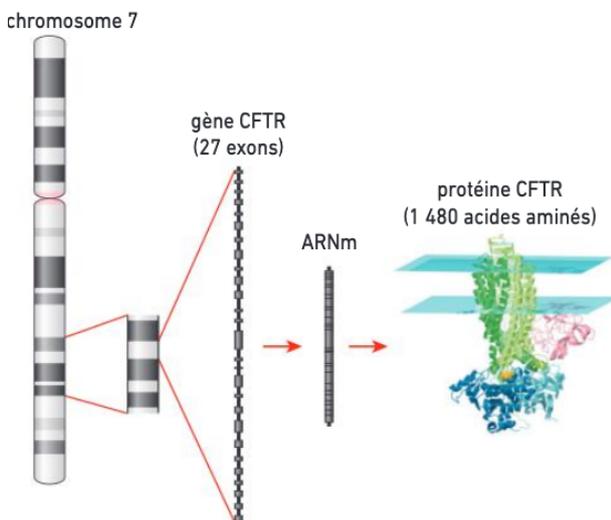
Arbre généalogique d'une famille concernée par plusieurs cas de mucoviscidose.



Le gène impliqué dans cette pathologie est longtemps resté inconnu. C'est l'étude des génomes de grandes cohortes de patients qui a permis son identification.

En 1985, une liaison génétique fut établie : les sujets atteints furent identifiés comme possédant généralement un marqueur génétique connu, situé sur le bras long du chromosome 7. En utilisant des techniques d'analyse d'ADN, le gène impliqué fut précisément localisé et identifié en 1989.

L'identification du gène CFTR.



Cette découverte confirme que le gène CFTR est localisé sur un autosome. Il s'agit d'un grand gène (250000 paires de NT) comportant 27 exons. On a identifié de nombreuses mutations de ce gène (plus de 1800). Dans la population française, le risque d'être porteur d'une mutation du gène CFTR est en moyenne de 1/32. La mutation $\Delta F508$ est la plus fréquente (70 % des cas).

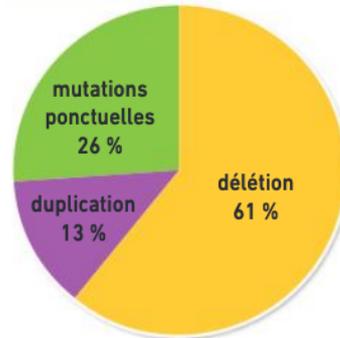
Le gène identifié a été cloné et le modèle de la protéine CFTR (1480 AA) a pu être établi. La maladie est récessive car la présence d'un seul allèle non muté permet en général une synthèse suffisante de la protéine CFTR

Document 2. Le cas d'une maladie liée au sexe : exemple de la myopathie de Duchenne.

La myopathie de Duchenne, ou dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) affecte principalement des garçons avec une incidence¹ de 1/3300 (Source : Orphanet). Cela s'explique car cette pathologie grave est une maladie récessive causée par diverses anomalies du gène DMD, situé sur le chromosome X. Le gène DMD est le gène le plus long du génome humain (2,2 M de pb soit 79 exons et 16h de durée de transcription).

Principales anomalies du gène DMD.

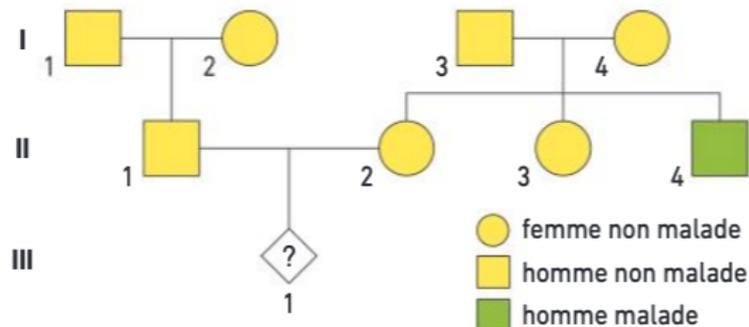
Ce gène permet la synthèse de la dystrophine, une protéine impliquée dans le soutien des fibres musculaires. Chez les malades, la dystrophine n'étant pas ou mal synthétisée, cela provoque une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme avec une espérance de vie réduite.



Document 3. Le conseil génétique.

La consultation de conseil génétique permet d'évaluer un risque dans une situation précise, éventuellement d'orienter vers un diagnostic prénatal² ou vers le dépistage d'un sujet afin de rechercher s'il est porteur d'une mutation.

Le plus souvent, les mutations à l'origine des maladies génétiques sont héritées. Mais parfois (30 à 40 % des cas de myopathie), la mutation est absente chez les parents : il s'agit d'une mutation *de novo*.



Pour comprendre la transmission des maladies monogéniques et comment on évalue un risque :

1. **Evaluer** le risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose pour un couple n'ayant pas d'antécédents familiaux connus.
2. **Expliquer** quels sont les génotypes possibles et leur probabilité pour l'enfant à naître III.4 (document 1). **Evaluer** le risque pour le sujet II.4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose.
3. **Représenter** par un schéma le mode de transmission de la myopathie et **expliquer** pourquoi ce sont en général les garçons qui sont atteints. **Explorer** le cas de l'arbre généalogique du document 3.

Note : écriture des génotypes dans le cas d'une liaison à l'X : X_M ou X_m . Y ne porte pas le gène = Y_0 .

¹ Nombre de nouveaux cas d'une maladie observés sur une période donnée dans la population étudiée.

² Recherche d'anomalies chromosomiques ou géniques chez un fœtus.