

Correction

Chez l'Homme, l'étude de la transmission des allèles repose sur des analyses généalogiques familiales mais aussi sur des données issues de diverses techniques modernes d'exploration de l'ADN.

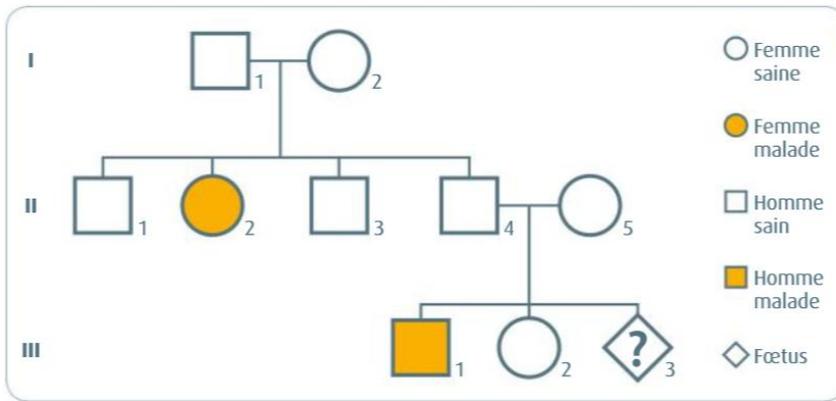
La mucoviscidose est une maladie génétique qui touche principalement les voies respiratoires et digestives. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente en Europe. Deux millions de Français sont porteurs sains d'un des allèles responsables de cette maladie et elle touche environ **1 nouveau-né sur 2 500**, sans distinction de sexe.



On s'intéresse ici au cas d'une famille dont certains membres sont touchés par la mucoviscidose.

**Objectif :** On cherche à évaluer, par diverses méthodes, le risque pour un enfant à naître d'être touché par cette maladie génétique.

Voici l'arbre généalogique d'une famille, où il existe des cas de mucoviscidose.



**1- Analyser** cet arbre afin de déterminer le mode de transmission de l'allèle responsable de la pathologie (gène porté par un chromosome sexuel ou non, allèle responsable de la maladie dominant ou récessif).

On observe que la mucoviscidose est transmise au cours des générations mais que les individus atteints ont des parents non atteints. C'est donc une maladie héréditaire liée à la transmission d'un allèle récessif. Les malades sont homozygotes pour l'allèle morbide et les parents hétérozygotes.

Il y a autant d'hommes que de femmes touchés, cela confirme que la transmission se fasse par un chromosome non sexuel (= chromosome 7).

**2- Calculer** le risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie (faire un échiquier de croisement, on notera N pour l'allèle normal et n pour l'allèle muté).

Le frère malade est porteur des 2 allèles morbides, un provenant du père, un de la mère. Les parents hétérozygotes ont un risque sur deux de transmettre l'allèle morbide.

|              |           | Gamètes mère                        |                                     |
|--------------|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|              |           | 1 / 2 (n)                           | 1 / 2 (N)                           |
| Gamètes père | 1 / 2 (n) | $\left( \frac{n}{n} \right)$<br>1/4 | $\left( \frac{n}{N} \right)$<br>1/4 |
|              | 1 / 2 (N) | $\left( \frac{n}{N} \right)$<br>1/4 | $\left( \frac{N}{N} \right)$<br>1/4 |

Le risque d'avoir 2 allèles responsables de la maladie et donc d'être atteint de la pathologie est donc de :  $1/2 \times 1/2 = \frac{1}{4}$ . C'est le risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie.

Le risque étant élevé, les parents procèdent alors à une analyse génétique du fœtus afin d'identifier s'il est sain, porteur d'un allèle responsable de la mucoviscidose ou malade.

**3-** A l'aide des documents 2 et 3 de l'annexe, **expliquer** comment se fait la détection d'une mutation sur un allèle par la méthode RFLP et **préciser** les nouvelles informations sur le fœtus à naître obtenues grâce à cette technique.

Pour détecter les allèles CFTR, on utilise des enzymes de restriction c'est-à-dire des enzymes qui coupent l'ADN en des endroits particuliers (= sites de restriction). On choisit des enzymes dont le site de restriction est modifié du fait de la mutation (un site qui disparaît ou au contraire qui apparaît). On obtient ainsi des fragments d'ADN de tailles différents en fonction des allèles. La taille des fragments est ensuite déterminée par électrophorèse. On compare ensuite les résultats de l'électrophorèse de l'individu avec les résultats des allèles témoins.

On voit que le fœtus (n°8) est hétérozygote donc il possède 2 allèles différents. Il est fort probable qu'il possède au moins 1 allèle responsable de la maladie.

Au début des années 2000, les techniques de séquençage se développent et permettent de séquencer très rapidement et à moindre coût un génome complet (15 ans et 2 milliards € pour un génome humain complet au début des années 2000 contre une trentaine d'heures et 740€ aujourd'hui). Le séquençage d'un gène peut ainsi être très rapide et peu coûteux.

À partir de quelques fœtales, la séquence des deux allèles du gène CFTR possédés par le fœtus III-3 a pu être établie.

**4-** A partir du document 4, **identifier** la mutation des allèles deltaF508 et R553X responsables de la maladie.

\* mutation delta F508: délétion de 3 nucléotides TTT en position 1522, 1523 et 1524 (perte AA Phe)

The screenshot shows a sequence alignment window titled "Comparaison avec alignement". The top part of the window displays a scale from 1500 to 1630. Below the scale, there are four rows of sequence data:

- Traitement: 0
- Identités: 0
- CFTR-CDS Adn: TGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTTCCTATGATGAATATAGATACAGAGCGTCATCAAGCATGCCAACTAGAGAGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAGACAATATAGTCTTGGAGAAGGTG
- CFTR-DeltaF508 Adn: (The sequence is mostly obscured by a dashed line, but a red box highlights a gap between positions 1522 and 1524, indicating a deletion of three nucleotides.)

The selection bar at the bottom indicates "Sélection : 0/4 lignes".

\* mutation R553X: substitution d'un nucléotide C par un nucléotide T en position 1657 (gly remplacé par un codon stop)

The screenshot shows a sequence alignment window titled "Comparaison avec alignement". The top part of the window displays a scale from 1570 to 1700. Below the scale, there are four rows of sequence data:

- Traitement: 0
- Identités: 0
- CFTR-CDS Adn: TCAAAGCATGCCAACTAGAGAGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAGACAATATAGTCTTGGAGAAGGTGGAATCACACTGAGTGGAGTCAACGAGCAAGATTCTTTAGCAAGAGCAGTATACAAGATGCTGATT
- CFTR-R553X Adn: (The sequence is mostly obscured by a dashed line, but a red box highlights a substitution at position 1657, where a 'C' is replaced by a 'T').

The selection bar at the bottom indicates "Sélection : 0/4 lignes".

5- A partir du test prénatal réalisé sur le fœtus et de la comparaison des séquences de ses allèles avec certains allèles connus responsables de la mucoviscidose (document 5), **déterminer** son génotype. A partir du document 1, **préciser** le phénotype du fœtus.

|                       | 1490 | 1500 | 1510 | 1520 | 1530 | 1540 | 1550 | 1560 | 1570 | 1580 | 1590 | 1600 | 1610 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Traitement            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-(III-1)Allele1.A |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-wT.Adn           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-DeltaF508.Adn    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

|                       | 1610 | 1620 | 1630 | 1640 | 1650 | 1660 | 1670 | 1680 | 1690 | 1700 | 1710 | 1720 | 1730 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Traitement            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-(III-1)Allele2.A |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-wT.Adn           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-DeltaF508.Adn    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CFTR-R553X.Adn        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

On voit que le fœtus est porteur de 2 allèles différents : allèle R553X // allèle delta F508.

Or l'allèle R553X ne code pas la protéine CFTR et l'allèle delta F508 code pour une protéine CFTR présentant une anomalie de repliement qui sera éliminée.

Il n'y a donc pas de protéine CFTR à la surface des cellules des poumons et de l'intestin. Il sera donc atteint d'une forme sévère de la maladie.

6- A partir de la vidéo et des documents 6 et 7, **discuter** des avantages et inconvénients de l'analyse prédictive.

#### Avantages :

- avancée de la recherche génétique qui associe certains gènes mutés à certains phénotypes (recherche médicale).
- connaître la sévérité d'une maladie pour avoir des mesures de prévention adaptée (mise en place d'un suivi médical régulier et précoce)

#### Inconvénients :

- usage des données personnelles d'une personne à des fins non médicales : assurance, employeur. Donc problème de protection des données personnelles
- effet psychologique de se savoir atteint d'une forme grave d'une maladie ou d'être porteur d'un allèle de prédisposition (cancer du sein, diabète de type 2...)
- risque de sélection de foetus en fonction du génotype

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>