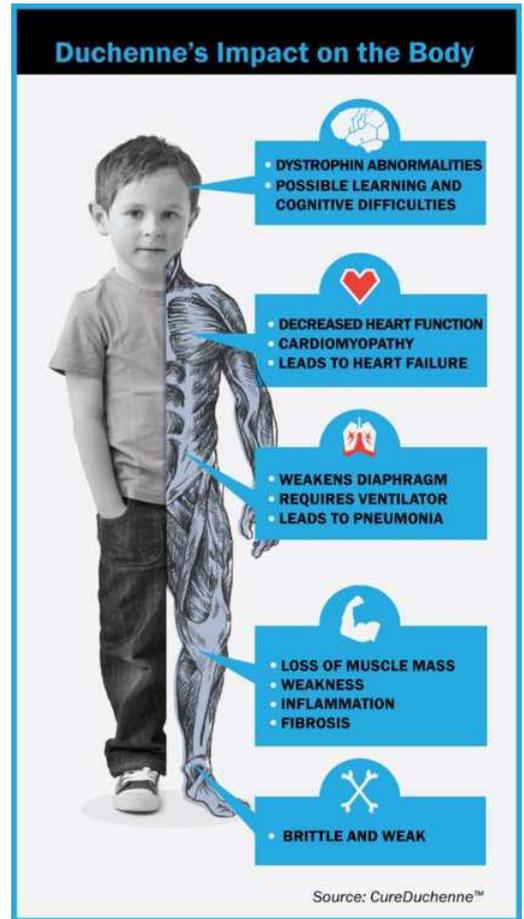


Annexe

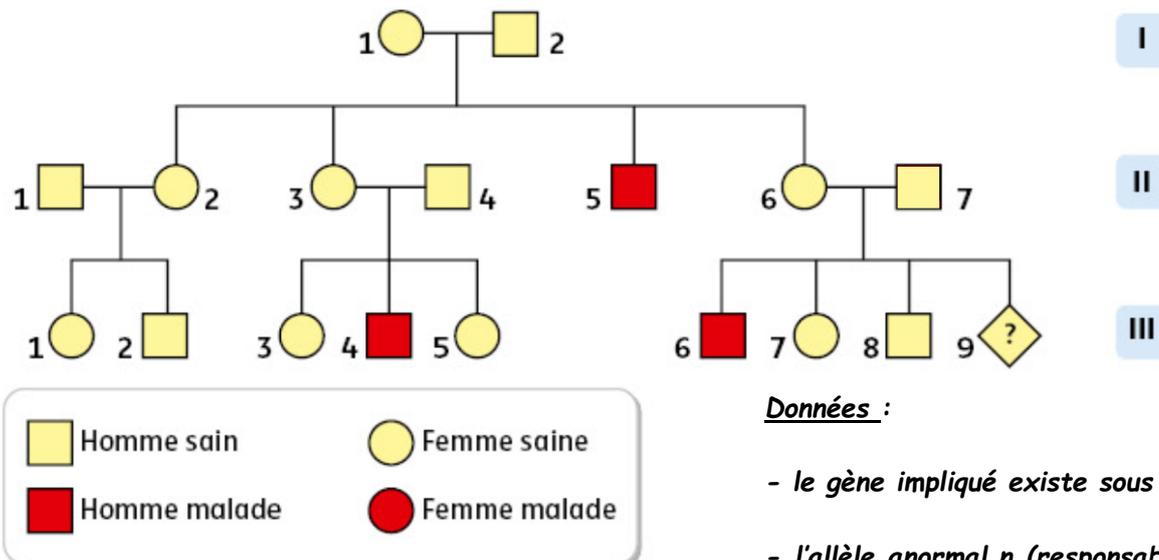
Document 1 : les symptômes de la maladie

En 1861, Guillaume Duchenne décrit l'affaiblissement progressif des muscles squelettiques de jeunes patients. Il s'agit de myopathies, maladies dont la forme la plus sévère portera son nom : la myopathie de Duchenne.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie rare touchant presque exclusivement les garçons (1 cas sur 3500 naissances). Les symptômes apparaissent à partir de 3 ans environ, une faiblesse musculaire gagne progressivement les membres inférieurs puis se propage à l'ensemble de l'organisme et cause une paralysie. Les traitements permettent d'augmenter l'espérance de vie, mais pas encore de traiter cette maladie. Des dysfonctionnements des muscles cardiaques et respiratoires peuvent entraîner le décès du malade autour de l'âge de 30 ans.



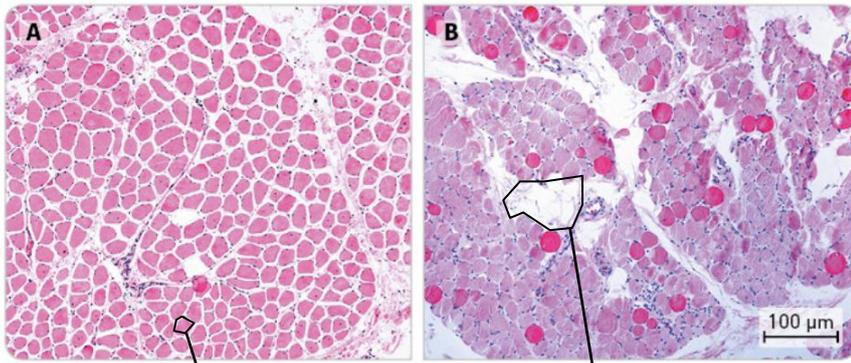
Document 2 : Arbre généalogique d'une famille touchée par la myopathie de Duchenne



Données :

- le gène impliqué existe sous 2 allèles
- l'allèle anormal n (responsable de la maladie) est récessif par rapport à l'allèle normal N.
- l'individu II4 ne porte que l'allèle N.

Document 3 : Coupes de muscle observées au microscope optique



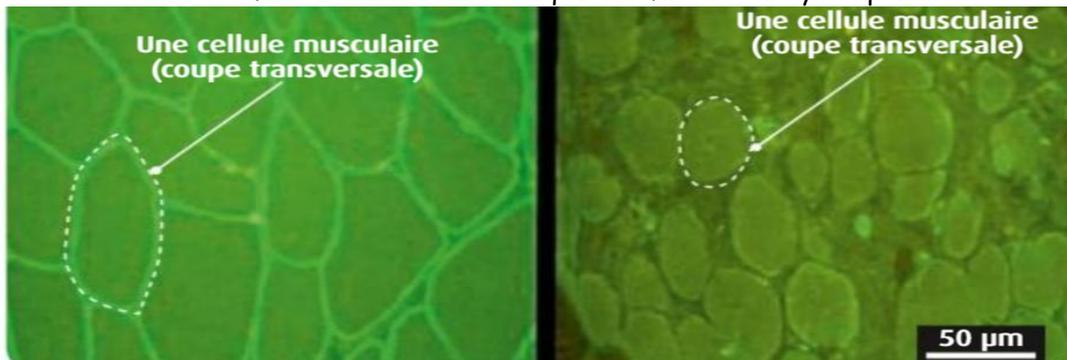
A Muscle sain.
B Stade très avancé de la myopathie de Duchenne. Les cellules musculaires fonctionnelles sont colorées en rose.

Une cellule musculaire

Zone nécrosée =
cellules musculaires
détruites

Document 4 : Faisceau de cellules musculaires observées au microscope à fluorescence chez un individu atteint ou non de DMD.

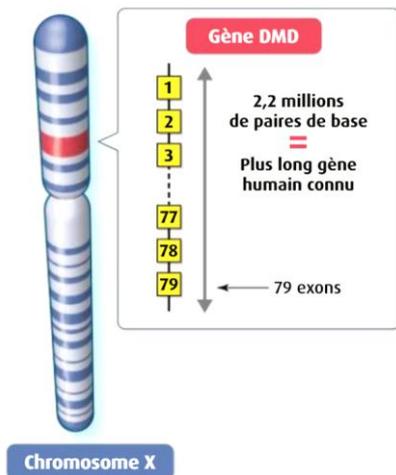
Les cellules ont été incubées avec un anticorps reconnaissant une protéine intracellulaire : la dystrophine. Cet anticorps émet une fluorescence verte lorsqu'il est fixé sur la dystrophine.



Individu sain

Individu atteint de DMD

Document 5 : Le gène codant la dystrophine (gène DMD)



	2362 ↓
Allèle de référence, (N) brin d'ADN transcrit	...CACCTTGTCTACCAC...
Allèle muté, (n), brin d'ADN transcrit	...CACCTTATCTACCAC...

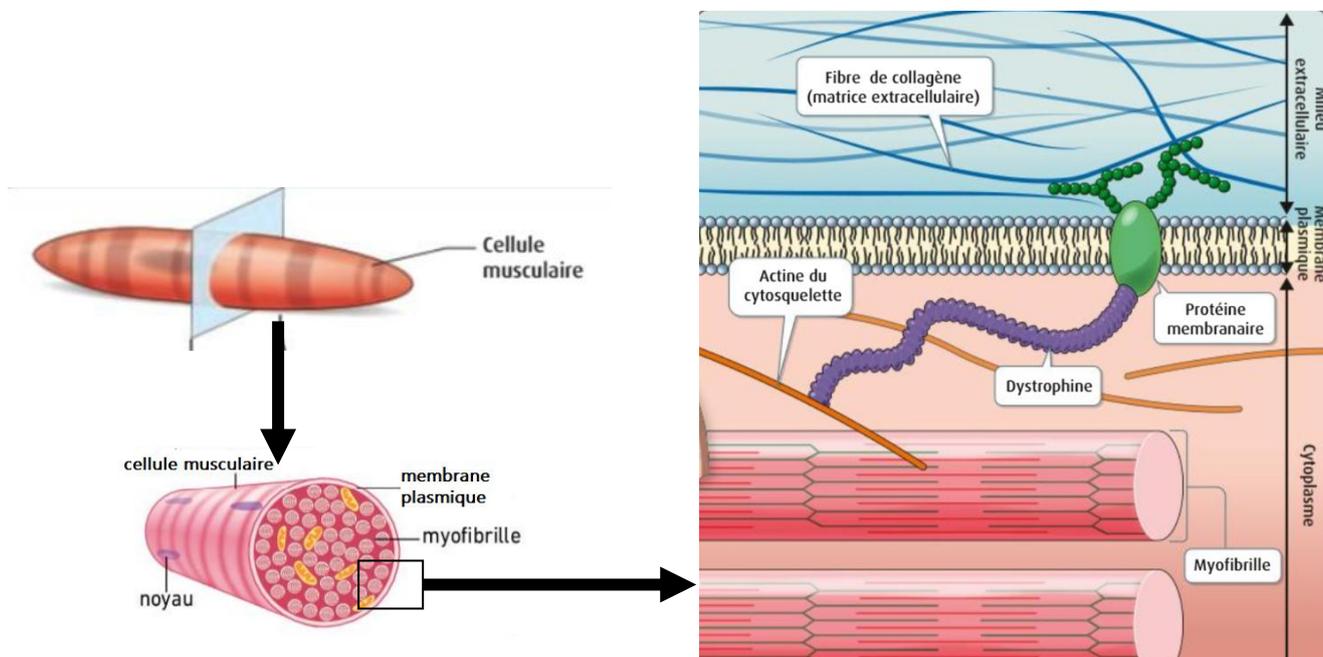
Comparaison d'un fragment de séquences de deux allèles de la dystrophine. (le fragment correspond à un exon)
 Le gène de la dystrophine est le gène humain le plus long avec ses 2,3 millions de paires de bases. Il est constitué de 79 exons qui représentent seulement 0,5 % de la longueur du gène. Il est localisé sur le chromosome X.

Document 6 : Rôle de la dystrophine dans la cellule musculaire

La dystrophine est une protéine filamenteuse reliant la **matrice extracellulaire*** des cellules musculaires aux filaments d'actine contenus dans leur cytoplasme. La dystrophine protège l'intégrité de la membrane plasmique et solidifie/stabilise la cellule musculaire durant les cycles de contraction/relâchement des myofibrilles.

* **Matrice extracellulaire** : Ensemble de molécules fibreuses (collagène, élastine...) situé entre les cellules d'un tissu. Ces molécules permettent l'adhérence des cellules entre elles et maintiennent leur cohérence.

Regarder la vidéo matrice extracellulaire : https://www.youtube.com/watch?v=fLdWW2q_Dyg



Représentation schématique d'une portion de cytoplasme d'une cellule musculaire au sein de la matrice extracellulaire. Le maintien de l'intégrité de la membrane plasmique de la cellule musculaire durant les cycles de contraction-relâchement implique trois acteurs. Il y a tout d'abord des protéines cytoplasmiques jouant un rôle de « squelette interne » de la cellule (cytosquelette), et notamment la dystrophine et des filaments d'actine. Il y a ensuite des protéines enchâssées dans la membrane plasmique. Il y a enfin les protéines de la matrice extracellulaire. Ces trois types de protéines sont reliées les unes aux autres. Elles assurent la flexibilité des cellules et, au-delà, du tissu musculaire. La dystrophine joue un rôle central. En son absence, les cycles de contraction-relâchement finissent par « déchirer » la membrane plasmique, à l'origine de la mort de la cellule.

Document 7 : Des espoirs de traitement par thérapie génique

Vidéo de présentation de la thérapie génique : <https://youtu.be/tjplP3N3c2I>

Article scientifique sur les pistes de traitement : <https://presse.inserm.fr/therapie-genique-la-micro-dystrophine-restaure-la-force-musculaire-dans-la-myopathie-de-duchenne/29059/>