

Activité 1: Transmission d'une maladie génétique, la mucoviscidose

En 2016, Nathan Charles, joueur international australien de rugby, atteint de mucoviscidose, fait la Une de nombreux magazines sportif suite à son recrutement par l'ASM Clermont Auvergne.



Objectif : Découvrir comment prédire le risque de survenue d'une maladie génétique

Situation : Vous êtes médecin généticien et vous recevez Nathan Charles en consultation avec sa femme, ils veulent savoir quel est le risque que leur futur enfant soit atteint de la mucoviscidose. Aucun des deux n'a recensé de cas de la maladie dans leur famille.

Rappels : Phénotype à différentes échelles de la mucoviscidose (+revoir la vidéo sur mon site)

Echelles du phénotype	Individu sain	Individu malade
Macroscopique	Aucun symptôme	- Troubles digestifs et respiratoires (mucus épais et visqueux) - Sueur salée
Cellulaire	Les ions chlore sortent des cellules donc elles sécrètent un mucus fluide, normal	- Cellules épithéliales, intestinales, pancréatiques, biliaires, pulmonaires et rénales qui sécrètent un mucus très épais et visqueux car les ions chlore sont retenus dans la cellule. - des ions Chlore dans la sueur
Moléculaire	- Protéine CFTR (=canal chlore) fonctionnelle - Une phénylalanine est en position 508 de la protéine CFTR	- Protéine CFTR (=canal chlore) non fonctionnelle - Absence de la phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR

Comparaison : Allèle CFTR normal et muté.

Allèle normal : ...ATC ATT GGT ...
Séquence protéique correspondante :
...ISO – ISO – GLY....

Allèle muté : ...ATC TTT GGT...
Séquence protéique correspondante :
....ISO – PHE – GLY....

Doc 1 : Le gène CFTR et ses allèles

Le génotype d'une personne ne peut pas être déterminé à 100% à partir du phénotype, en effet le gène CFTR existe sous 2 allèles différents, l'allèle N (codant pour une protéine CFTR normale) et l'allèle n (codant pour une protéine CFTR défectueuse), on sait que l'allèle **N est dominant sur l'allèle n (n est donc récessif sur N)**.

Les personnes atteintes sont donc **homozygotes (n//n)**, les individus hétérozygotes (N//n) ne sont pas atteints : ils sont porteurs sains.

Doc 2 : Calcul du risque de transmission de la mucoviscidose en France

	Risque que l'individu soit hétérozygote
Aucun cas de mucoviscidose dans la famille	1/34
Une sœur ou un frère atteint	1/2

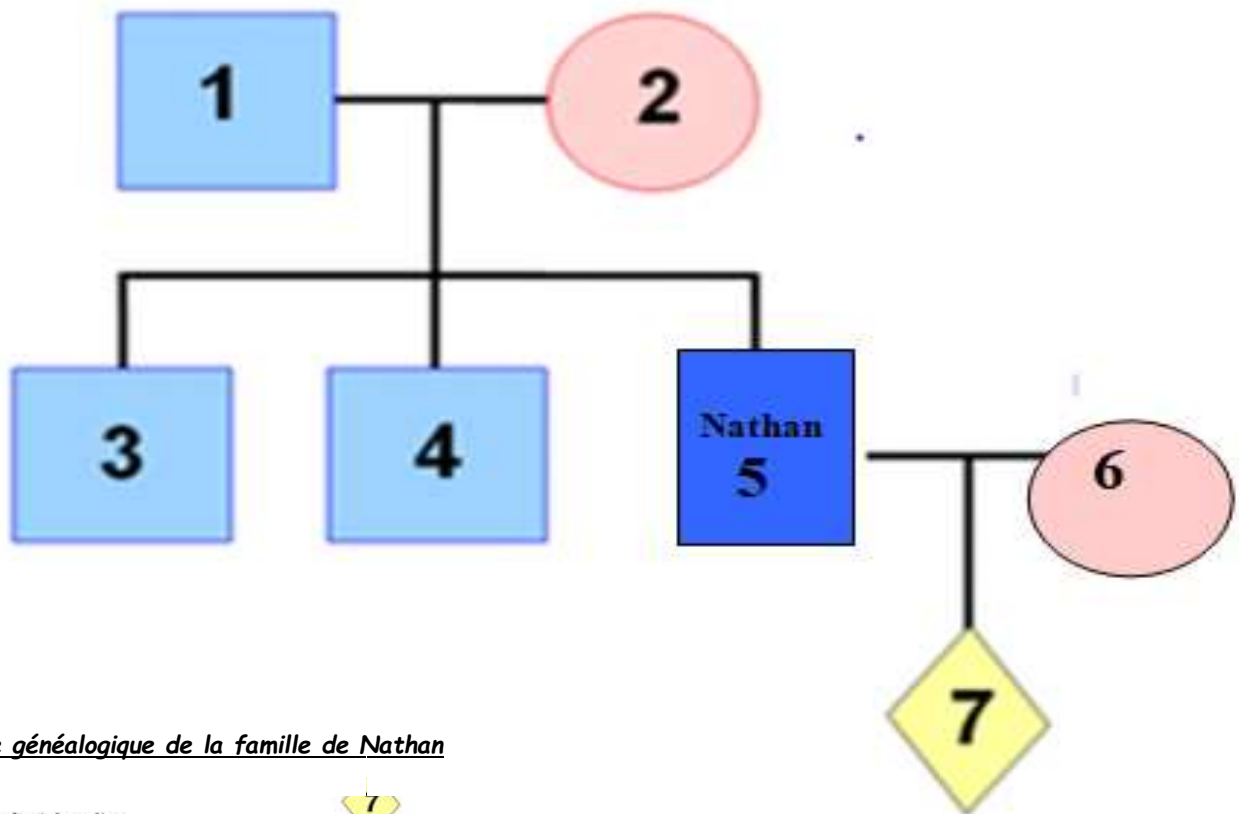
- 1- Notez le génotype (ou les génotypes, si plusieurs sont possibles) de chaque personne sous le figuré de l'arbre généalogique de la famille de Nathan au dos de la feuille.
- 2- A l'aide du doc 2, indiquez le risque que la mère soit hétérozygote puis estimez dans ce cas la probabilité que l'enfant de Nathan soit malade.

Pour déterminer le risque réel il faut donc déterminer avec certitude si la femme de Nathan est homozygote ou hétérozygote pour le gène CFTR.

Pour cela vous leur proposez de réaliser une électrophorèse : voir **Annexe 1 « Principe de l'électrophorèse »**

- 3- Commencez à rédiger votre démarche expérimentale en respectant les 3 étapes : ce que je fais, comment je le fais, ce que j'attends.
- 4- Suivez les étapes du protocole fourni.
- 5- Interprétation des résultats et conclusion :

- Déterminez le génotype de la femme de Nathan (on voit que, or on sait que, donc on déduit que...) et écrivez le sous son figuré sur l'arbre.
 - Complétez l'échiquier de croisement des gamètes afin de connaître les génotypes et les phénotypes possibles des enfants à naître ainsi que leurs proportions.
 - Précisez le risque réel que l'enfant de Nathan Charles soit atteint de la mucoviscidose.
- 6- A l'aide des documents de l'annexe 2 et de la vidéo sur mon site, présentez les méthodes thérapeutiques aux parents et détaillez particulièrement comment la thérapie génique offre un espoir de corriger cette maladie.



Arbre généalogique de la famille de Nathan

- Enfant à naître
- Homme non malade
- Homme malade
- Femme non malade
- Femme malade

Génotype des gamètes de la mère		
Génotype des gamètes du père		

Echiquier de croisement des gamètes de Nathan et sa femme.