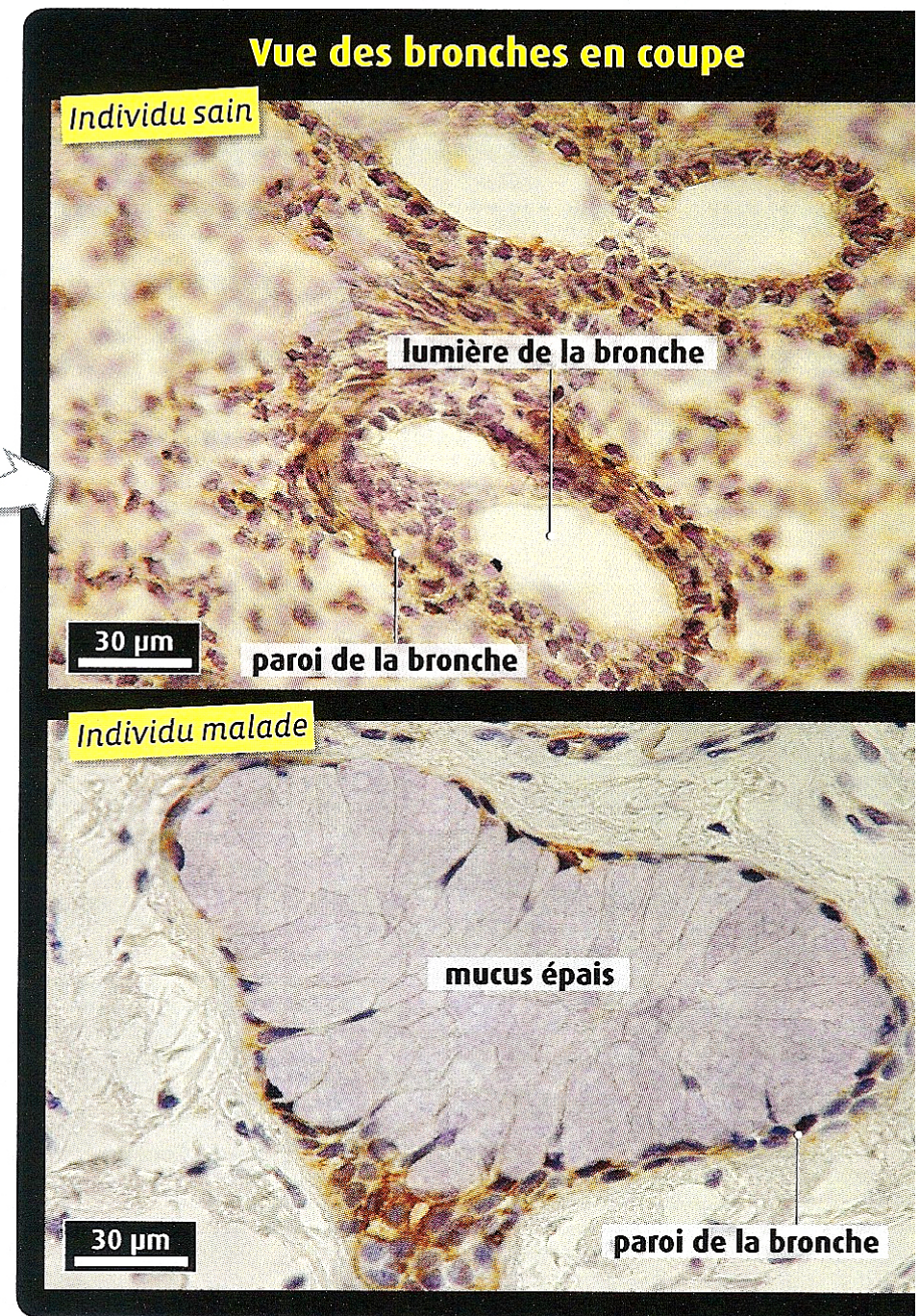
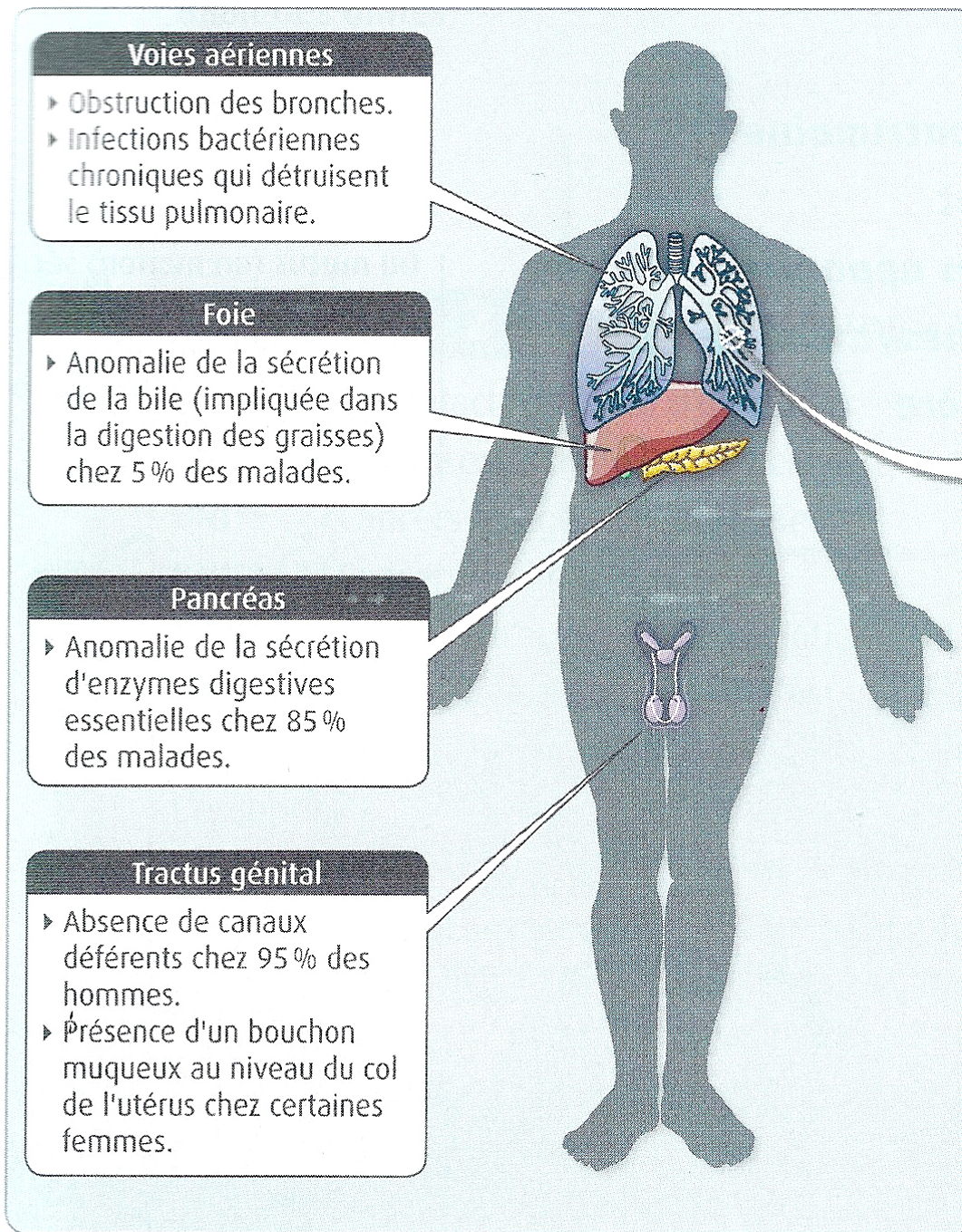


Thème B : Corps humain et santé

# Chapitre B1 : Variation génétique et santé

Problématique :?

# **Le cas de la mucoviscidose**

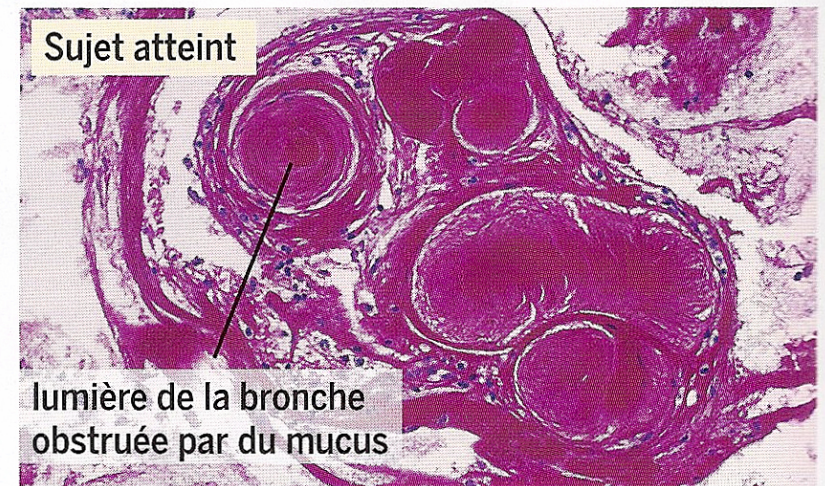
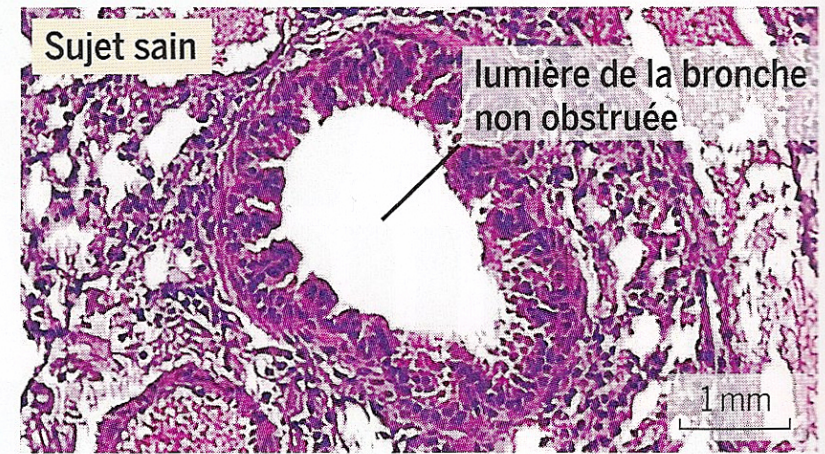


**1** Les principaux organes touchés par la mucoviscidose. Les troubles liés à la mucoviscidose ont pour origine la sécrétion d'un mucus trop épais qui obstrue progressivement les canaux de certains organes.

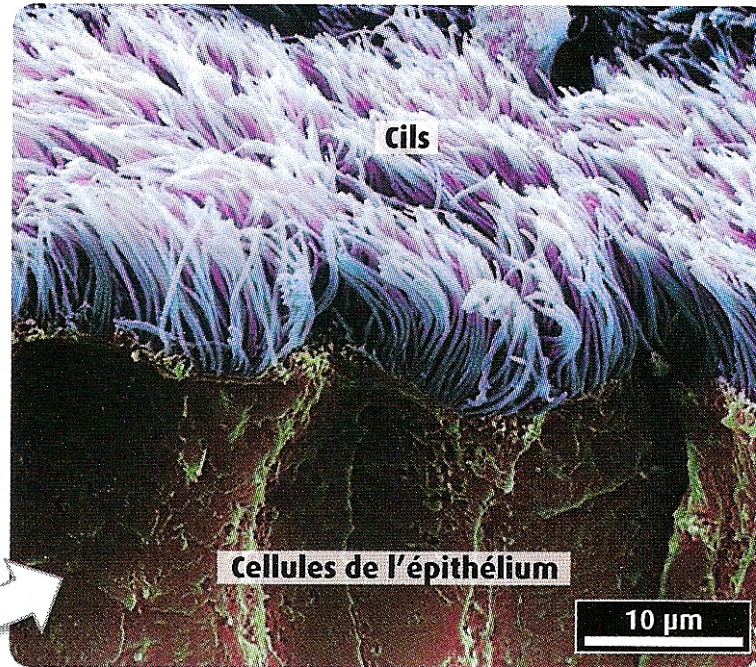
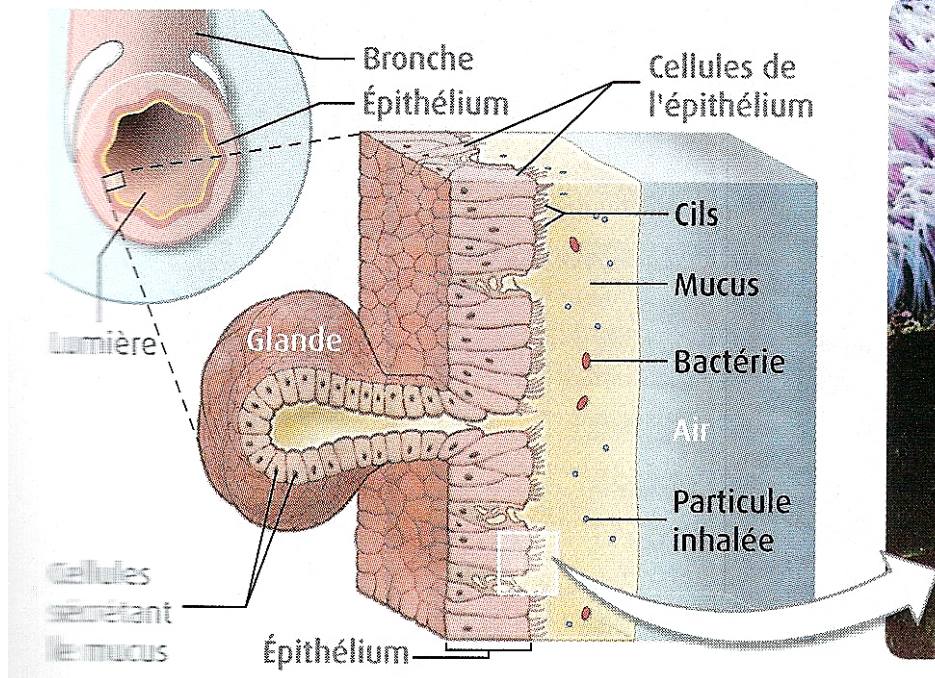
La production de mucus visqueux par les **cellules épithéliales** est à l'origine du nom de mucoviscidose donné à cette maladie. Ces cellules sont présentes dans de nombreux organes du corps humain, mais les manifestations principales se repèrent au niveau des poumons et de l'appareil digestif.

- **Au niveau pulmonaire**, l'excès de mucus dans les bronches (*photographies ci-contre*) provoque des difficultés lors de l'expiration et une toux chronique. Ce mucus anormal est également à l'origine de nombreuses infections (bronchites à répétition). À long terme, ces infections détruisent le tissu pulmonaire et une greffe de poumons devient nécessaire pour pallier à l'insuffisance respiratoire.

- **Au niveau digestif**, le mucus obstrue les canaux pancréatiques et empêche la libération dans l'intestin des enzymes digestives produites par cette glande. La première conséquence est une difficulté à digérer les graisses, ce qui entraîne des problèmes de constipation et des difficultés à prendre du poids. La deuxième conséquence est une dégradation du pancréas par les enzymes qui y restent confinées.



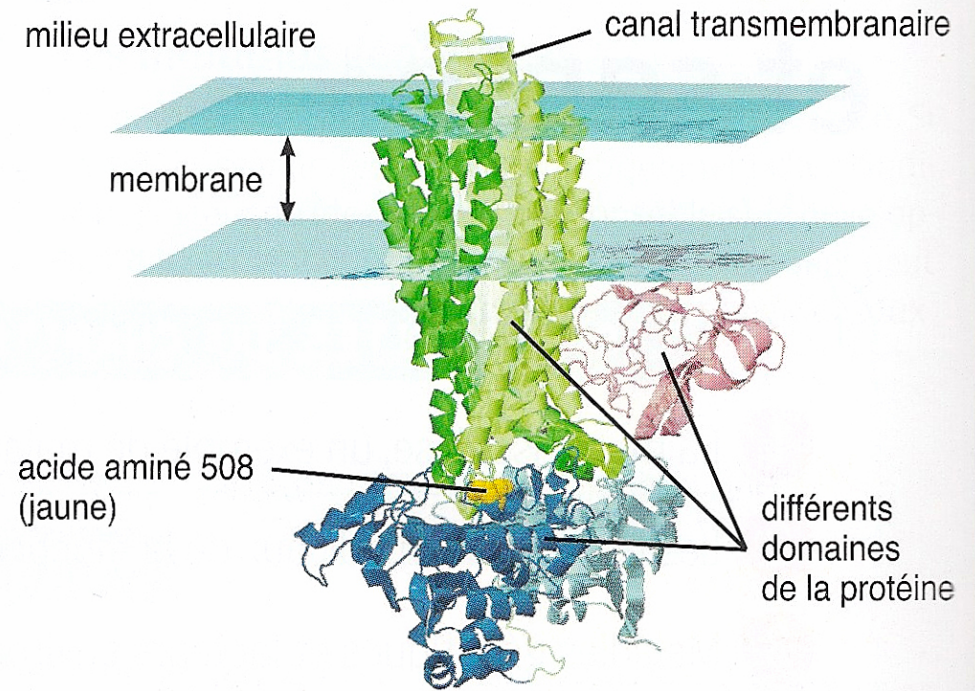
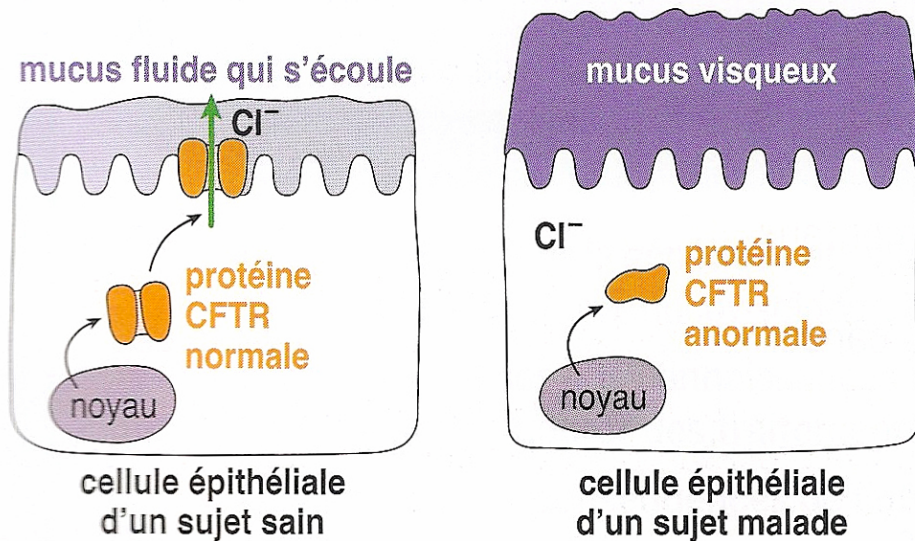
**Doc. 1 Les manifestations cliniques de la mucoviscidose.**



**2 L'épithélium des bronches d'un individu sain.**

Le mucus piège les particules inhalées et les bactéries. Il est évacué des bronches vers la gorge grâce aux mouvements coordonnés des cils tapissant l'épithélium.

En 1989, on identifie la **protéine CFTR** comme responsable de la mucoviscidose. Après sa production dans le cytoplasme, cette protéine s'implante dans la membrane. Elle permet alors la sortie d'ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), ce qui est nécessaire à la production d'un mucus fluide. Chez les deux tiers des malades, la protéine mutée ne diffère de la protéine normale que par l'absence d'un acide aminé en position 508 sur la chaîne.



La protéine CFTR est une grosse molécule formée de 1480 acides aminés. Elle est enchâssée dans la membrane des cellules épithéliales et sa conformation tridimensionnelle ménage un canal permettant la sortie des ions chlorures.

**Doc. 2** Le dysfonctionnement d'une protéine membranaire à l'origine de la maladie.



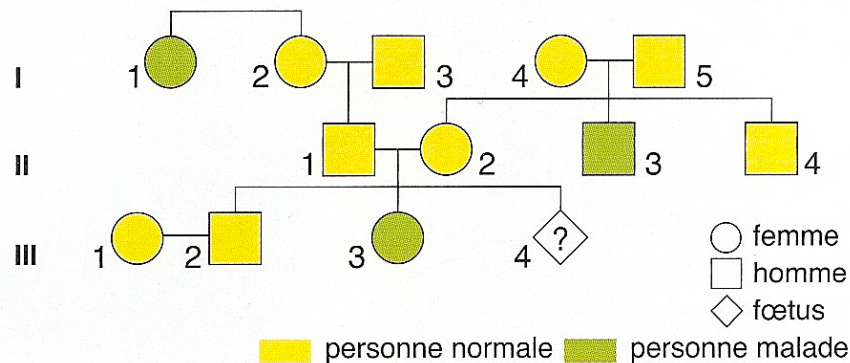
### • Une prévision du risque

L'allèle responsable de la mucoviscidose est un allèle récessif : un sujet malade est donc homozygote pour cet allèle et un hétérozygote n'est pas malade.

Dans la population française, le risque d'être hétérozygote est proche de  $1/32$  et celui d'être malade de  $1/4100$ . Toutefois, quand des cas sont connus dans une famille, ce risque est *a priori* plus important.

On analyse alors l'arbre généalogique de la famille (*voir l'exemple ci-dessous*) pour apprécier le **risque** pour un couple donné d'avoir un enfant malade.

Un résultat élevé peut conduire le médecin à proposer un **diagnostic prénatal** ou **préimplantatoire**.



### • Un dépistage systématique

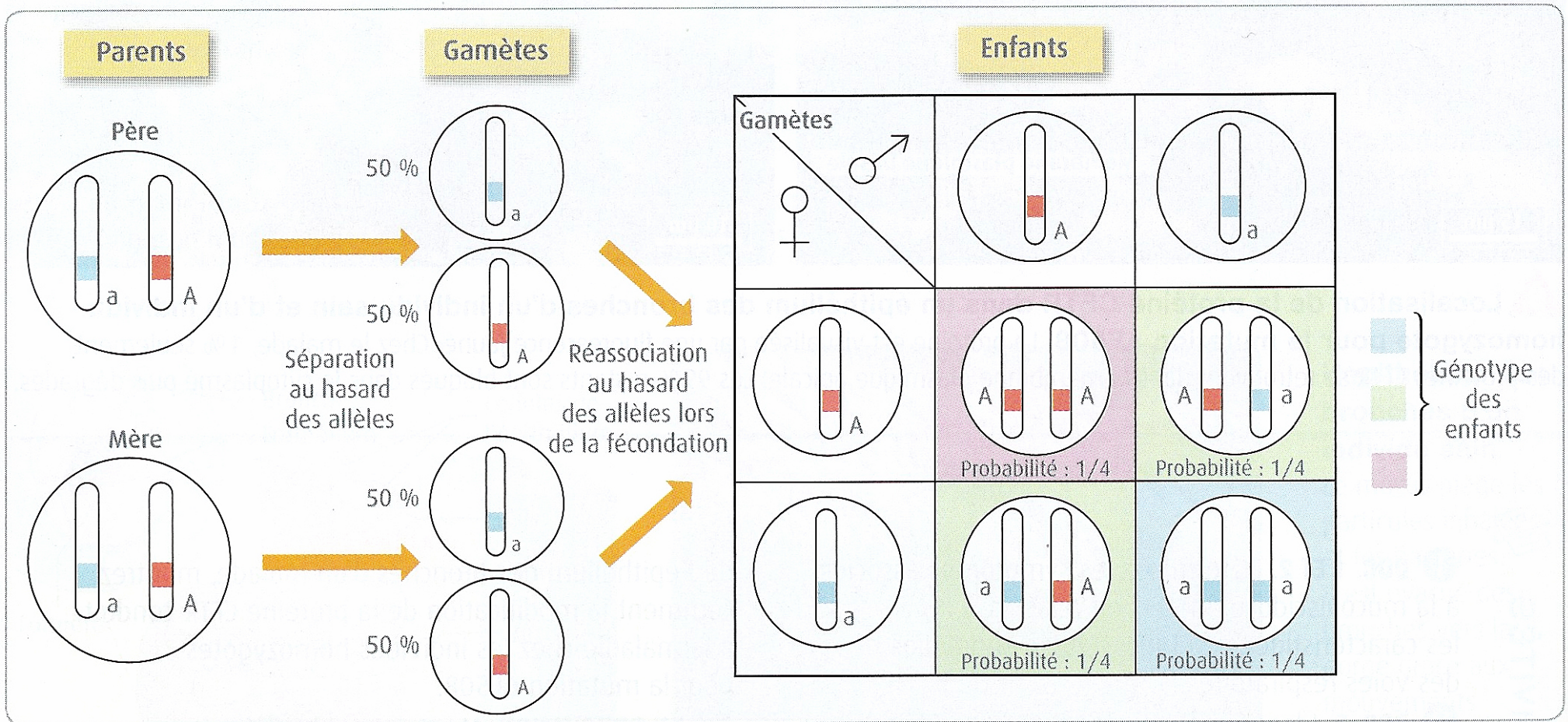


En France, depuis 2002, le dépistage systématique de plusieurs maladies génétiques, dont la mucoviscidose, est organisé chez le nourrisson âgé de 3 ou 4 jours. On prélève quelques gouttes de sang, par exemple au niveau du talon, et on recherche la présence de marqueurs caractéristiques de chacune des maladies. Un résultat positif entraîne une prise en charge précoce du malade, ce qui améliore ses conditions de vie.

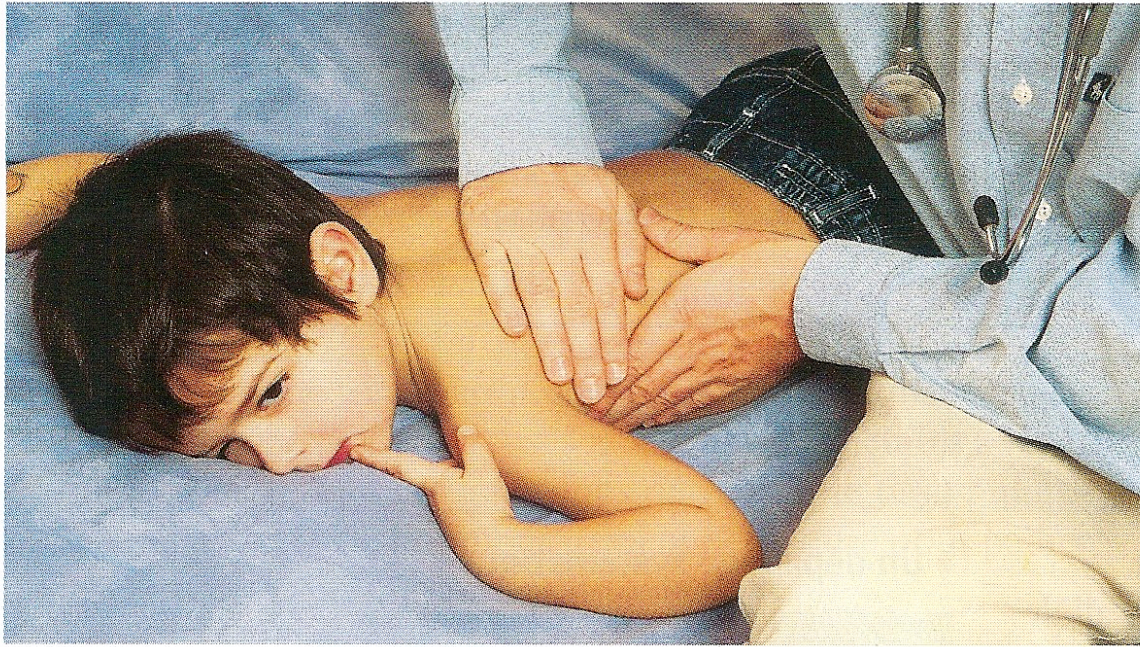
**Doc. 4** Des connaissances indispensables pour réaliser des prévisions et des dépistages.



**Doc. 4 :** L'enfant III.3 est malade et possède donc deux allèles m (mutés) : il a en reçu un de chacun de ses deux parents. Comme ceux-ci sont sains, ils possèdent un allèle N (normal) et sont donc hétérozygotes (N/m). La probabilité pour un tel couple d'avoir un enfant malade est de  $1/4$ , ce qui est très supérieur aux  $1/4100$  rencontrés pour la population générale. III.1 et III.2 sont sains, ils ne pourront avoir un enfant malade que s'ils sont tous deux hétérozygotes. On ne connaît pas les antécédents de III.1, on considère donc qu'il a un risque de  $1/32$  d'être hétérozygote. Pour III.2, on sait que ses parents sont hétérozygotes ; le risque pour ce couple d'avoir un enfant sain hétérozygote est de  $2/3$ . Si le couple formé par III.1 et III.2 est hétérozygote, le risque d'avoir un enfant malade sera de  $1/4$ . La probabilité finale est donc de  $1/32 \times 2/3 \times 1/4$  soit  $1/192$ . Le risque est plus faible que pour le couple précédent, mais encore très supérieur aux  $1/4100$  de la population générale.

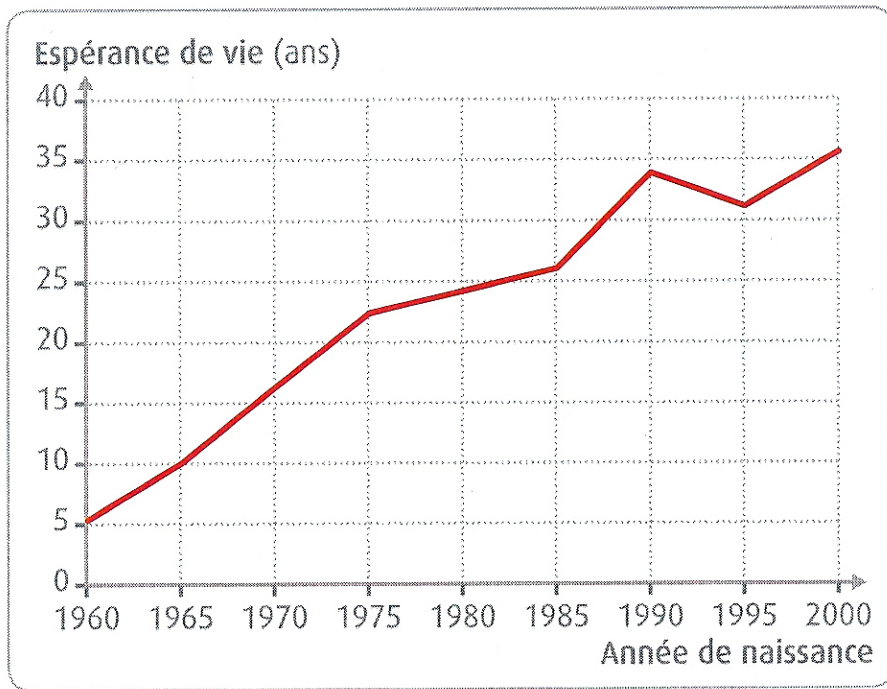


**4** Transmission d'un couple d'allèles (A, a) d'un gène porté par un autosome (chromosome non sexuel) lors de la reproduction sexuée. Lors de la formation des gamètes, il y a séparation au hasard des chromosomes homologues. Lors de la fécondation, la réassociation des allèles d'origine maternelle avec les allèles d'origine paternelle se fait également au hasard.



- La **kinésithérapie respiratoire**, réalisée deux fois par jour, permet d'éliminer les excès de mucus. Elle peut être effectuée par un professionnel ou par un membre de la famille ayant reçu une formation.
- Une hygiène de vie assez stricte est à respecter. Le patient doit éviter les contacts avec les allergènes (tapis, poussières...), le tabac et les personnes atteintes d'infections des bronches. Une activité physique régulière et adaptée est conseillée.

**Doc. 1** Des gestes ou comportements à adopter au quotidien.



**5 L'évolution de l'espérance de vie des malades.** Avant l'arrivée des antibiotiques (vers 1950), l'espérance de vie des malades ne dépassait pas 3 ans.



**6 Des soins pour les enfants atteints de mucoviscidose.** L'aérosolthérapie consiste à apporter le traitement (antibiotique, etc.) sous la forme d'une suspension de fines gouttelettes. L'insuffisance respiratoire grave est traitée par oxygénothérapie. La kinésithérapie permet le drainage du mucus.

- La **nébulisation** permet d'administrer des médicaments directement dans les bronches. Il s'agit de molécules fluidifiant le mucus ou d'antibiotiques luttant contre les infections bronchiques. Cette technique est également utilisée pour transférer des fragments d'ADN contenant l'allèle normal du gène CFTR (voir doc. 3, p. 283).
- Quand la fonction respiratoire est trop dégradée, l'air est enrichi en dioxygène (oxygénothérapie) et, dans les cas extrêmes, la seule solution est une greffe de poumons (à la condition de trouver un donneur compatible).
- Un régime hypercalorique avec des compléments vitaminés est conseillé aux patients. Ceux-ci prennent également chaque jour des gélules contenant des enzymes pancréatiques. Leur dosage se fait en fonction de la quantité de graisses dans les aliments consommés.

Les progrès dans la prise en charge des patients ont permis de réelles avancées. L'espérance de vie, qui n'était que de 7 ans en 1965, pourrait passer à 46 ans pour un enfant né en 2006. L'âge moyen des personnes décédées en 2007 reste cependant encore assez bas (27 ans). On note également une augmentation du nombre de patientes débutant une grossesse (33 en 2007). Ce sont des signes encourageants qui montrent que la vie des personnes atteintes de la mucoviscidose ressemble de plus en plus à une vie normale (études, travail, enfants), mais il reste encore du chemin à parcourir.

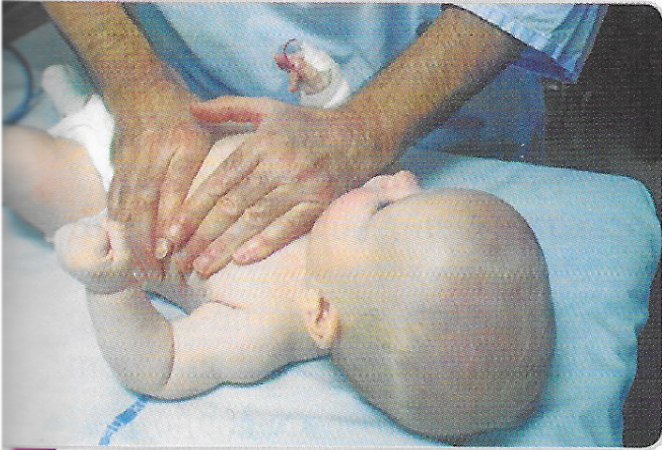
*D'après « Registre français de la mucoviscidose, rapport 2007 ».*



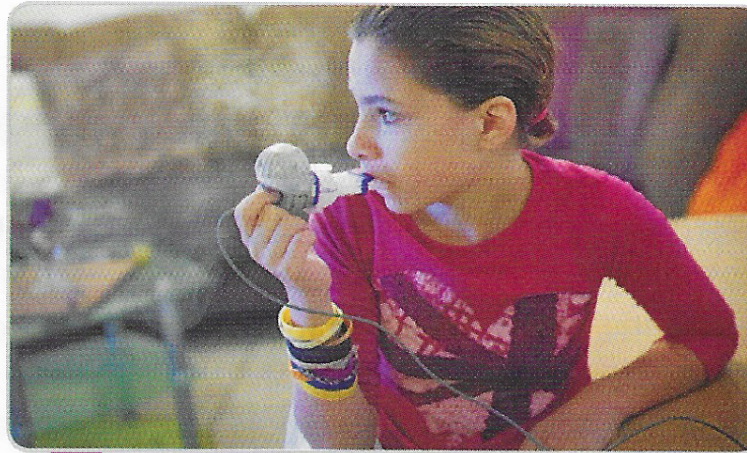
Administration de médicaments par nébulisation

## Des traitements palliatifs

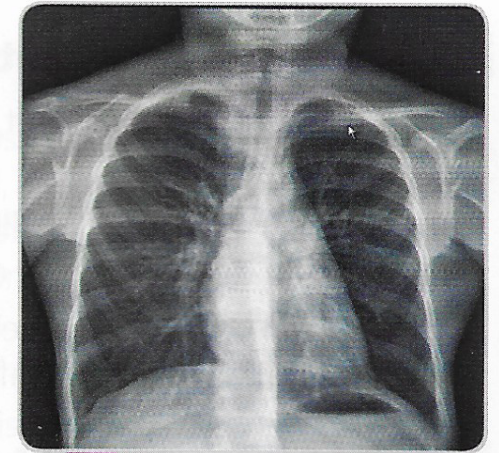
Les traitements palliatifs atténuent les symptômes d'une maladie sans pour autant agir sur la cause.



**d** La kinésithérapie respiratoire facilite l'évacuation du mucus.



**e** La nébulisation d'antibiotiques. Le patient inspire de fines gouttelettes d'antibiotiques en suspension dans l'air, qui vont ainsi agir directement sur le lieu de l'infection.



**f** La greffe des poumons est parfois proposée en dernier recours.

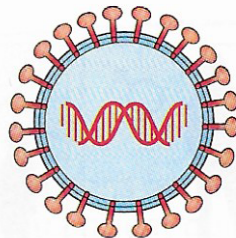
# Les pistes de recherche pour guérir la mucoviscidose



Le Kalydeco<sup>®</sup>, un exemple de **thérapie protéique**, est un médicament destiné aux patients porteurs de la mutation G551D. Il améliore le fonctionnement de la protéine CFTR. Dans le cas de la mutation F508del, des équipes travaillent activement sur des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR pour lui permettre de s'intégrer correctement dans la membrane.

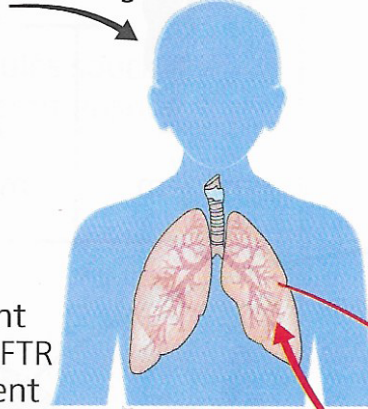
## Les premières thérapies IN VIVO

1 On intègre l'**allèle CFTR** normal dans un **vecteur**.



Virus rendu inoffensif

2 Le **vecteur** est introduit dans l'organe cible.



3 Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une **protéine fonctionnelle**.

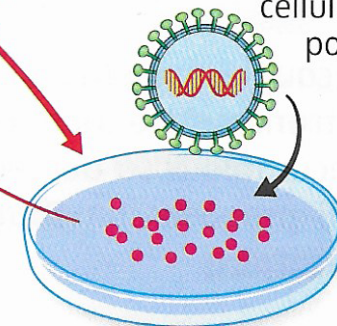
4 Des problèmes à résoudre : les **virus** déclenchent une **forte réaction inflammatoire** préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc **il faut souvent recommencer** le processus.

5 Une nouvelle piste de recherche : la **thérapie EX VIVO**

a) Prélèvement de **cellules souches** du patient

b) Infection de ces cellules par un virus possédant l'allèle CFTR normal

c) Réimplantation des **cellules souches** modifiées

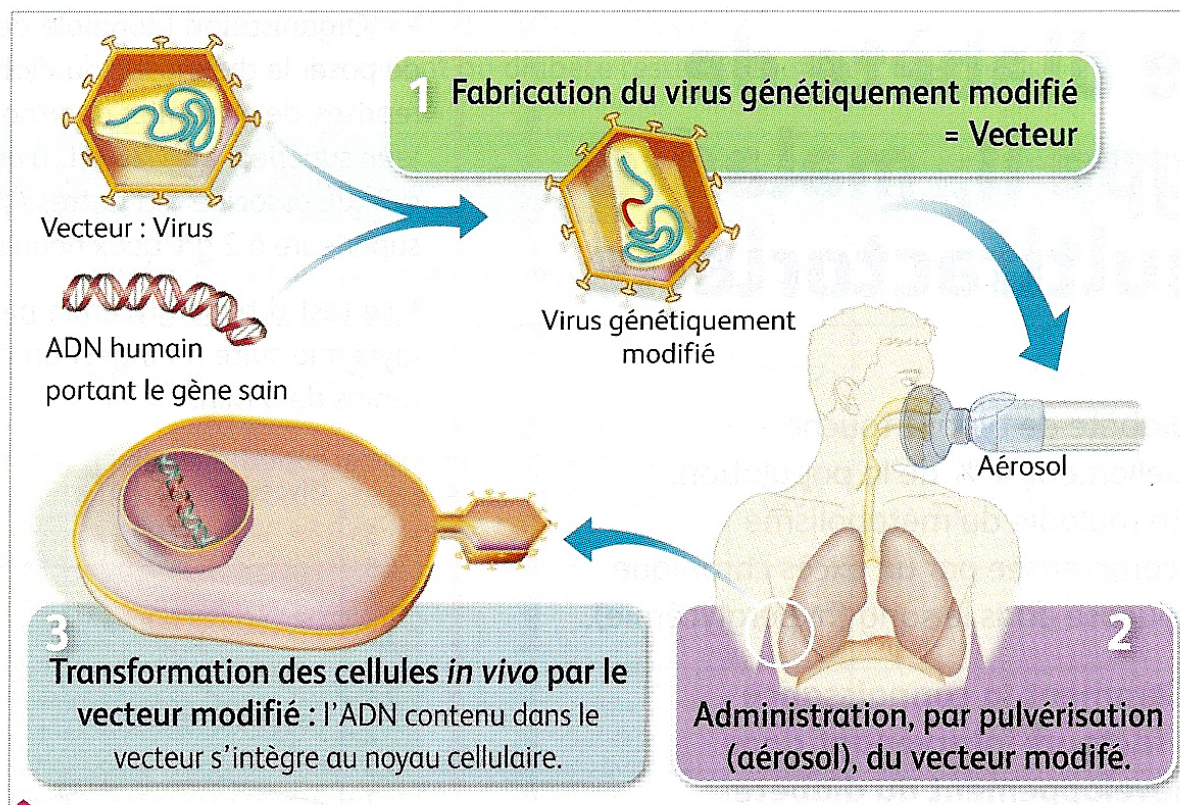


**h** La **thérapie génique** consiste à implanter l'allèle CFTR sain dans les **cellules épithéliales** d'un malade.

► La thérapie génique consiste à corriger le défaut génétique des malades en insérant dans les cellules atteintes l'allèle normal. Toute la difficulté d'un tel traitement réside dans la nécessité d'introduire l'ADN « normal » dans le noyau des cellules afin qu'il puisse être exprimé et permette ainsi la synthèse de protéines fonctionnelles. De plus, il faut qu'un grand nombre de cellules puissent être traitées afin que le malade retrouve un bon état de santé.

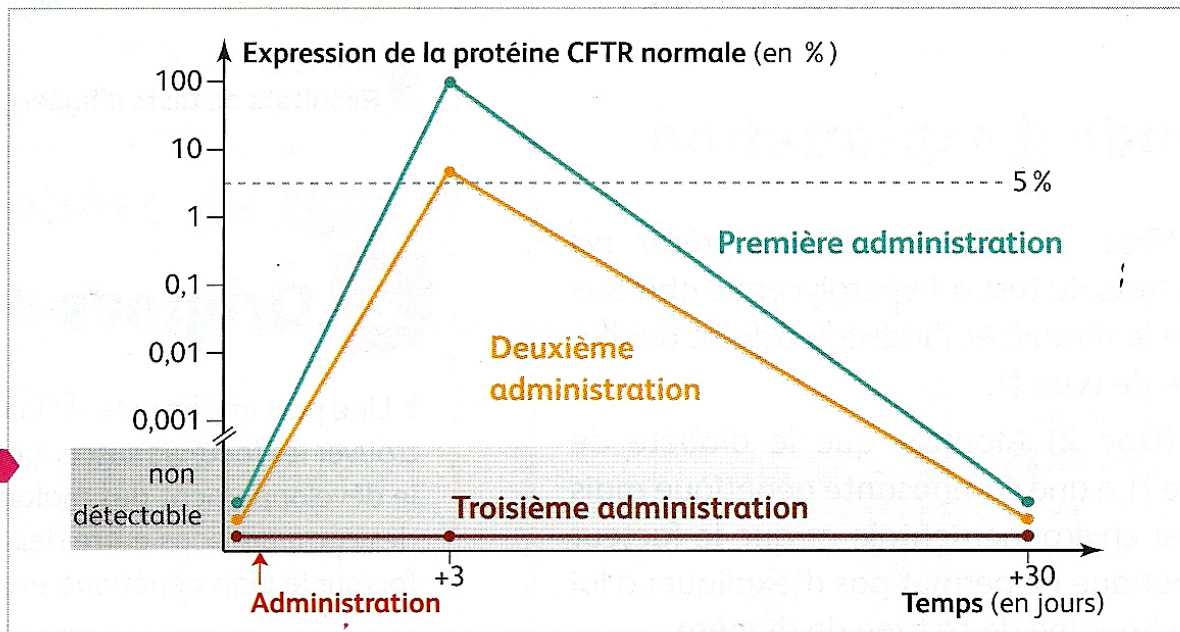
► Pour l'injection de l'ADN, les médecins se sont inspirés de leurs connaissances de certains virus capables naturellement d'insérer leur ADN dans celui des cellules qu'ils infectent. Ils ont ainsi incorporé l'allèle sain dans un virus inactivé. C'est lui qui réalise le transport jusqu'au noyau, on parle alors de **vecteur**.

► Dans le cas de la mucoviscidose, le vecteur est administré par aérosol. Cette méthode améliore l'état des malades temporairement et ne permet pas de supprimer tous les symptômes de la maladie.



**a** Principe de la thérapie génique *in vivo*.

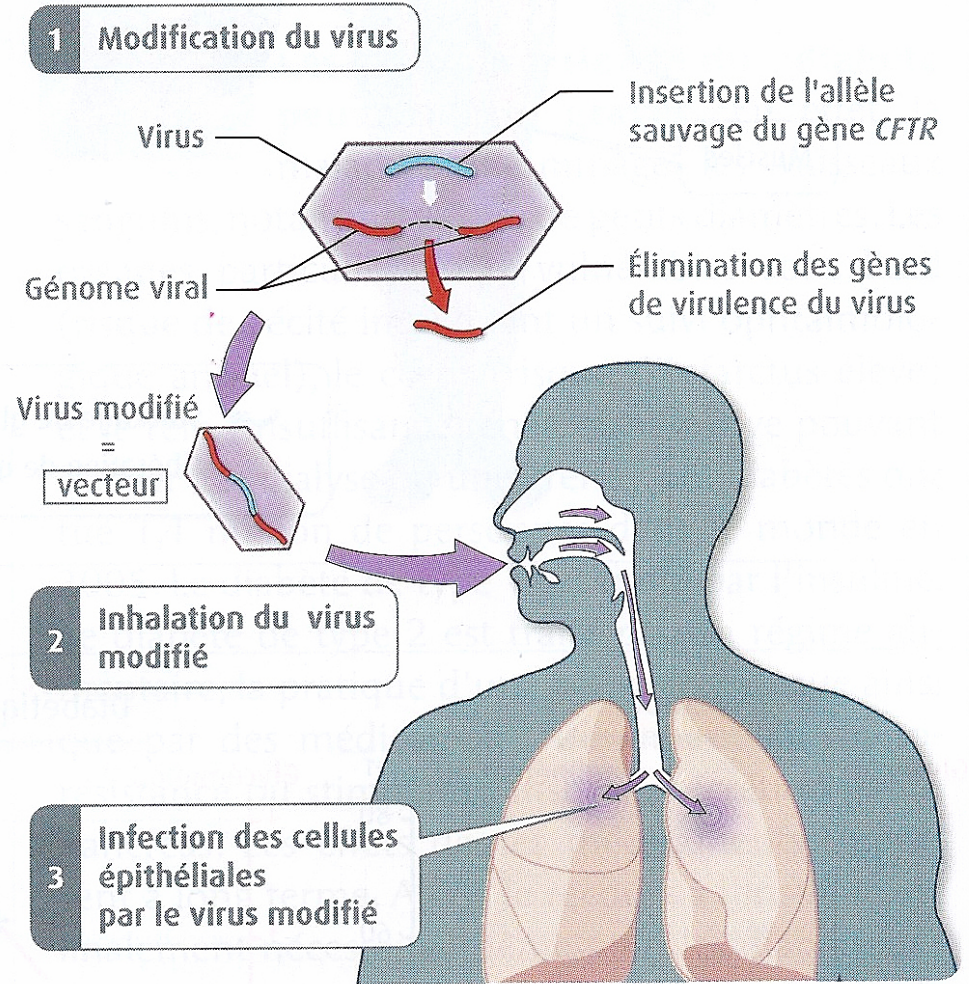
**Expression de la protéine CFTR normale transférée par aérosol chez des malades atteints de mucoviscidose.**  
100 % = niveau d'expression des protéines endogènes.



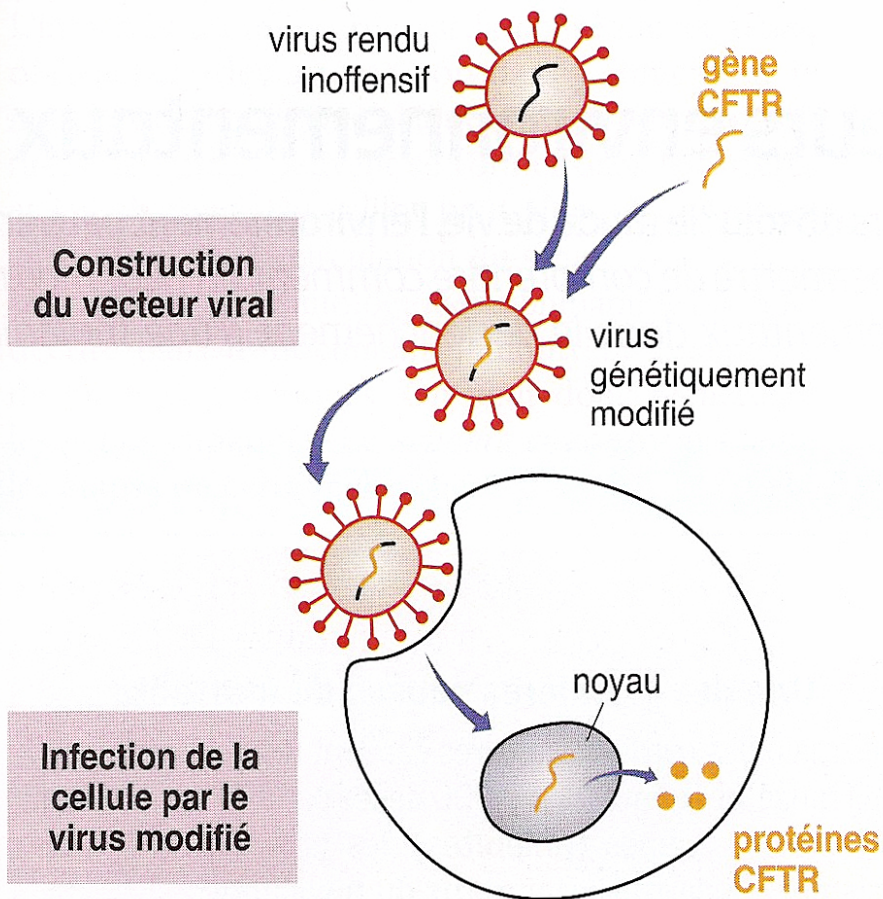




**L'identification du gène CFTR** a ouvert la voie à la possibilité de traiter la mucoviscidose par la thérapie génique. Les premiers vecteurs utilisés étaient des virus responsables d'infections bénignes des voies respiratoires et dont une partie du génome s'incorpore dans les cellules infectées : les adénovirus. Des essais chez l'Homme ont confirmé l'intégration de l'allèle *CFTR* normal dans un pourcentage significatif de cellules épithéliales. Cependant, l'épithélium respiratoire étant régulièrement renouvelé, des administrations répétées d'adénovirus sont nécessaires, d'où une réaction immunitaire du patient et une baisse d'efficacité du traitement. Les vecteurs synthétiques comme les liposomes (vésicules lipidiques) sont moins immunogènes et sans risque infectieux, mais beaucoup moins efficaces. Les recherches actuelles s'orientent vers l'utilisation d'autres types de vecteurs : des cellules du malade (cellules souches\*) dans lesquelles aurait été inséré l'allèle sauvage du gène *CFTR*.



**7 La thérapie génique, un espoir de correction de la mucoviscidose.** \*: voir l'atelier p. 68 sur les cellules souches.



- Le principe général de la thérapie génique consiste à insérer dans une cellule le gène qui lui fait défaut. Il faut pour cela disposer de vecteurs (virus ou autre) capables d'intégrer ce gène au génome des cellules.

- Dans le cas de la mucoviscidose, le gène CFTR normal est apporté aux cellules épithéliales par un « vecteur » répondant à des conditions strictes :

- intégration durable dans les bonnes cellules ;
- absence de toxicité ;
- absence de réaction immunitaire.

Les virus qui infectent certaines cellules et y insèrent leur ADN peuvent être de bons vecteurs à condition de les rendre totalement inoffensifs. On utilise également des vecteurs synthétiques (des microparticules lipidiques) qui sont mieux tolérés par le système immunitaire. Ces vecteurs peuvent être administrés de façon répétée, notamment par nébulisation.

**Doc. 3** La thérapie génique utilise des vecteurs pour transférer le gène CFTR.

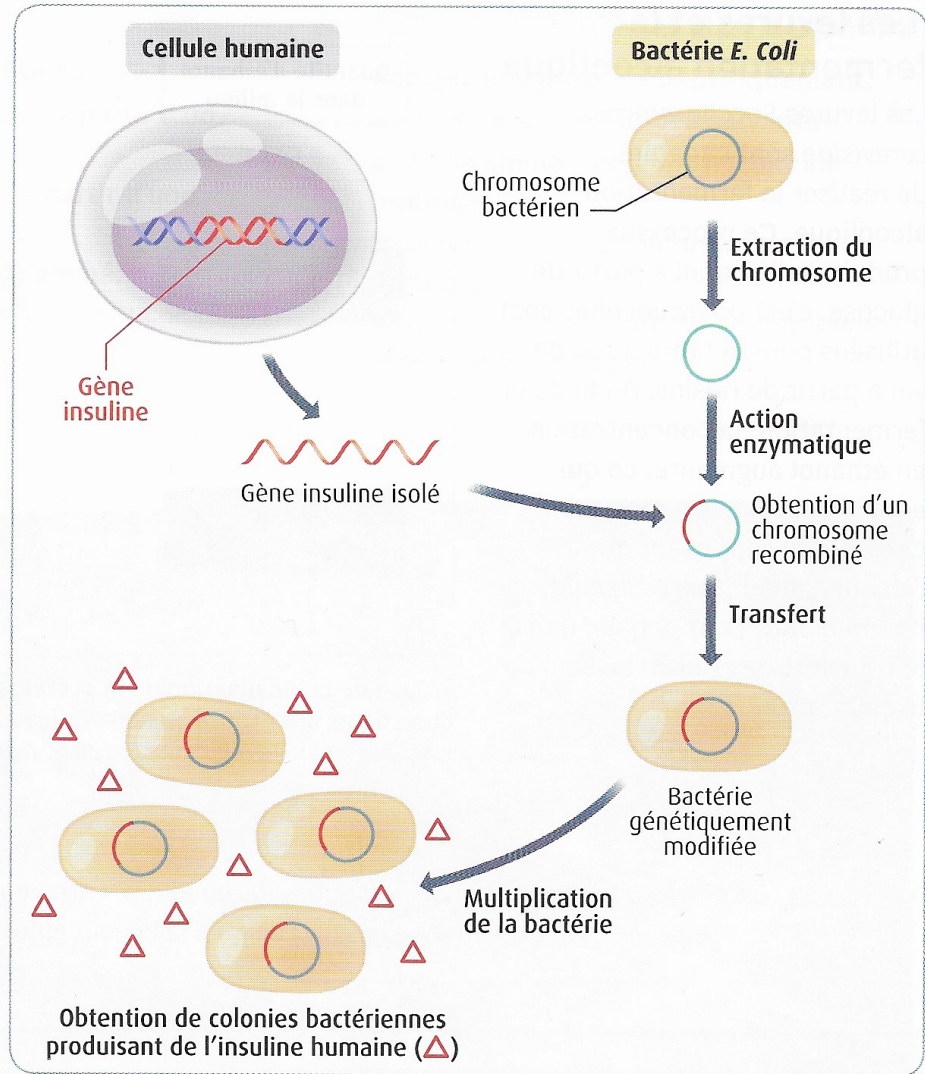
## Exercice de réflexion pour aller plus loin

### La synthèse de l'insuline pour traiter les diabétiques

L'insuline est une hormone dont la sécrétion provoque une diminution de la concentration en glucose dans le sang. Les individus atteints de diabète de type 1 produisent trop peu d'insuline et souffrent d'hyperglycémie. Ils doivent s'injecter de l'insuline (doc. 1). Autrefois, la production d'insuline était purifiée à partir de pancréas de porc. Pour simplifier cette production, les scientifiques ont mis en place un protocole permettant la synthèse d'insuline humaine par des bactéries *Escherichia coli* génétiquement modifiées (doc. 2).



▲ 1. Une personne souffrant de diabète de type 1 s'injecte de l'insuline. Le patient et son médecin définissent un «schéma insulinique» qui consiste en une à cinq injections par jour. L'usage d'une pompe à insuline peut permettre d'éviter les injections.



▲ 2. Protocole de production d'insuline humaine. Un plasmide est un fragment d'ADN circulaire présent dans le cytoplasme bactérien. Il se réplique comme le chromosome bactérien et il est transmis aux cellules filles au cours des divisions cellulaires successives.

#### QUESTION

Montrez que les scientifiques s'appuient sur l'universalité du code génétique pour faire produire de l'insuline par les bactéries *Escherichia coli*.