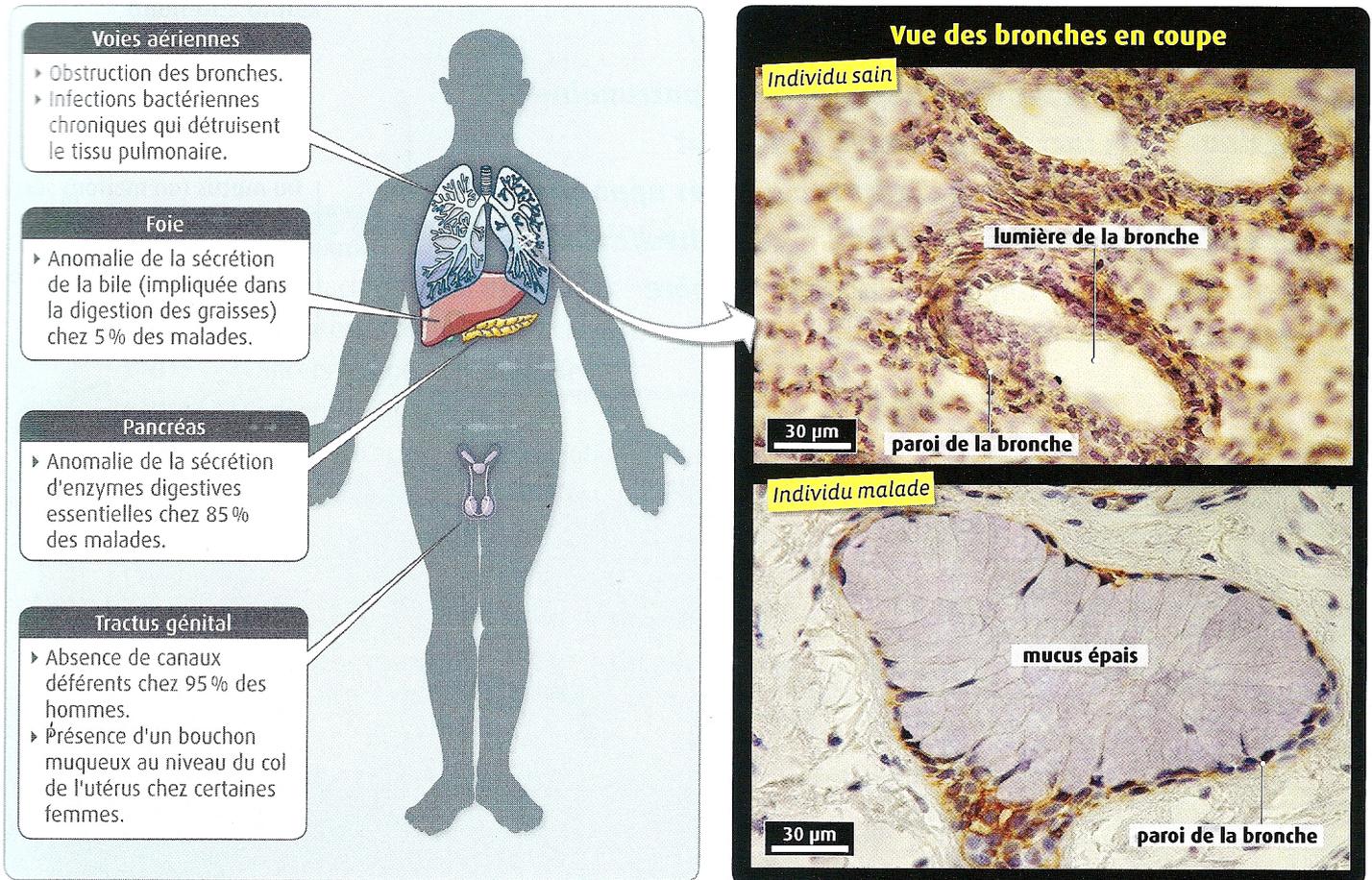


A. Une maladie génétique grave.

Doc 1 :

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 répèrent au niveau des poumons et de l'appareil digestif.

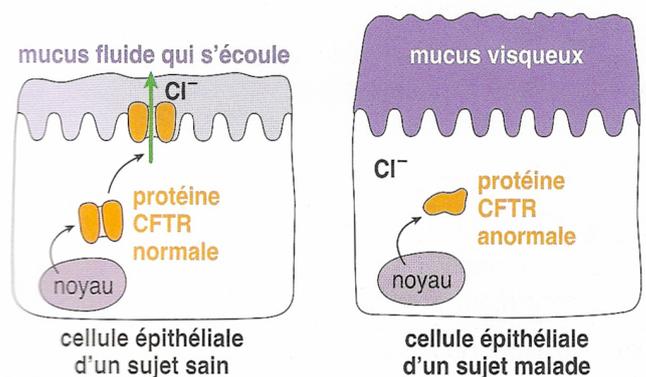
- Au niveau pulmonaire, l'excès de mucus dans les bronches provoque des difficultés lors de l'expiration et une toux chronique. Ce mucus anormal est également à l'origine de nombreuses infections (bronchites à répétition). A long terme, ces infections détruisent le tissu pulmonaire et une greffe de poumons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



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.

Doc 2 :

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 (Cl⁻), ce qui est nécessaire à la production d'un mucus fluide.



Doc 3 :

La synthèse de la protéine CFTR est contrôlée par un gène du même nom situé sur la paire de **chromosomes 7**. On connaît actuellement plus de 1 000 mutations de ce gène à l'origine d'une mucoviscidose. Toutes n'ont pas la même gravité car la fonction de la protéine peut être altérée ou totalement supprimée selon les cas. Le logiciel ANAGENE 2 permet de comparer les séquences nucléotidiques des allèles et les séquences peptidiques des protéines d'un individu non mucoviscidaire et d'un individu malade.

PROTOCOLE :

A l'aide du logiciel ANAGENE 2,

- comparez l'allèle normal et l'allèle anormal « Delta F 508 » (le plus fréquent car présent dans plus de deux tiers des cas) et déterminez la mutation impliquée
- comparez les séquences d'acides aminés des protéines CFTR normales et anormales et indiquez les conséquences de la mutation génétique à cette échelle (Si les séquences protéiques ne sont pas fournies, utilisez les fonctionnalités d'ANAGENE pour **traduire** les 2 allèles en protéines : demander à convertir les séquences en protéines (attention : cochez « afficher le résultat dans la fenêtre de comparaison »).

Question :

À partir des informations précédentes (docs 1, 2, 3 et Anagène), réalisez un **schéma fonctionnel bilan** permettant de montrer l'impact du génotype sur le phénotype moléculaire puis sur les phénotypiques cellulaire et macroscopique chez un individu mucoviscidaire.

B. Limiter les conséquences de la maladie

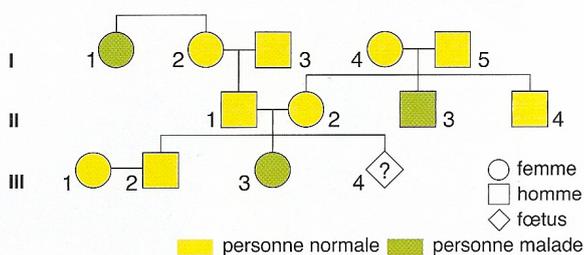
Doc 4 : La **kinésithérapie** respiratoire réalisée deux fois par jour permet d'éliminer l'excès de mucus. Une **hygiène de vie** assez stricte est à respecter : éviter le contact avec des allergènes (tapis, poussières, tabac ...) ainsi qu'une activité physique adaptée. La **nébulisation** permet d'administrer directement dans les bronches : des fluidifiants ou des antibiotiques. Quand la fonction respiratoire est trop dégradée on pratique l'**oxygénothérapie** (air enrichi en dioxygène) et dans les cas extrêmes la seule solution est une **greffe** de poumons. Un **régime hypercalorique** avec des compléments vitaminés est conseillé ainsi que l'utilisation de gélules contenant des enzymes pancréatiques.

@

C. L'évaluation du risque de transmission

• 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**.



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.

• 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.

Questions :

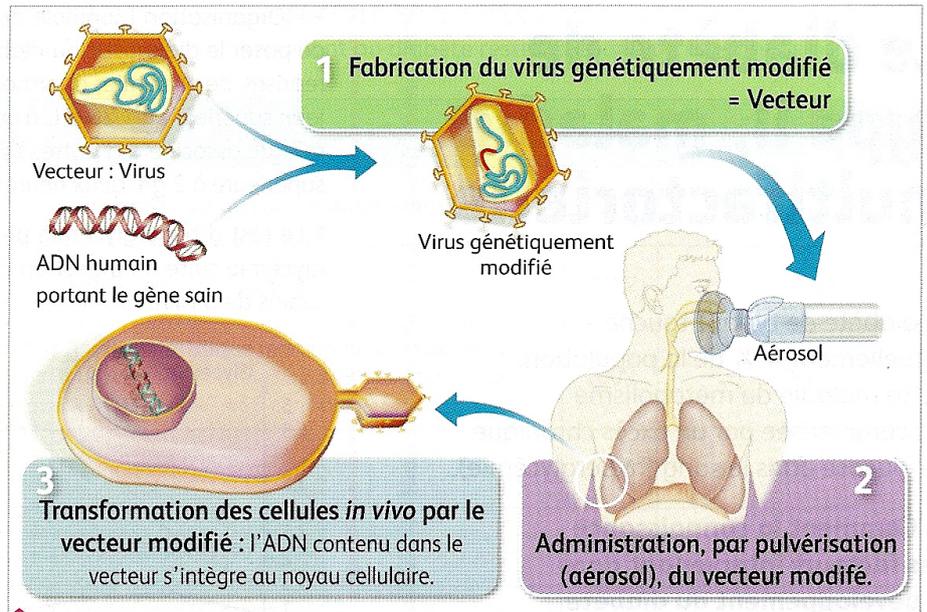
- 1) Connaissant le mode de transmission de la maladie :
 - schématisez le génotype de deux parents hétérozygotes pour le gène codant pour la protéine CFTR (on notera **A** l'allèle **normal** et **a** l'allèle **muté**)
 - réalisez un tableau de croisement des gamètes possibles de ce couple afin de déterminer les génotypes de leurs éventuels enfants.
Pour chaque descendant, indiquez son phénotype.
 - Indiquez la probabilité pour ce couple d'avoir un enfant porteur-sain, sain et malade.
- 2) Calculez le risque pour le fœtus III.4 d'être atteint de mucoviscidose.
- 3) Faites de même pour les éventuels enfants du couple : III.1/III.2

D. Les traitements médicaux

► 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.

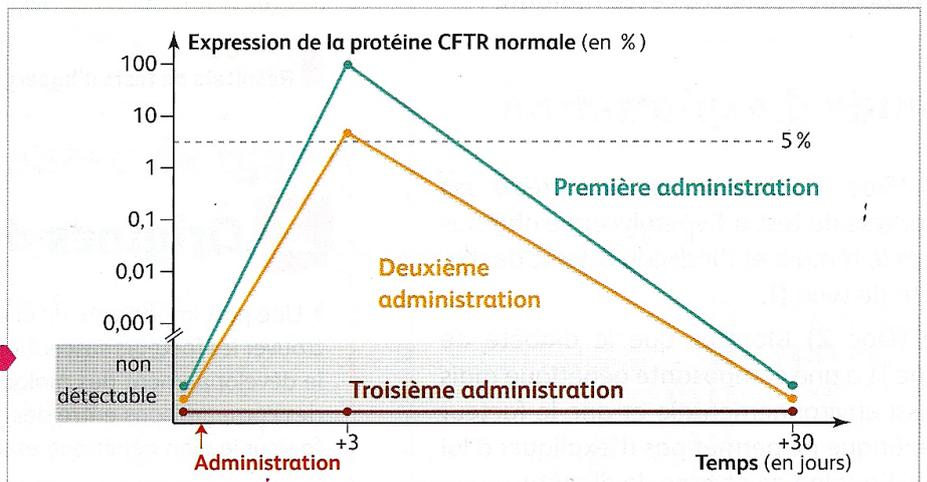
► Pour l'injection de l'ADN, les médecins se sont inspirés de leurs connaissances de certains virus capables naturellement d'insérer leur ADN dans celui des cellules qu'ils infectent. Ils ont ainsi incorporé l'allèle sain dans un virus inactivé. C'est lui qui réalise le transport jusqu'au noyau, on parle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



Les cellules de l'épithélium respiratoire étant régulièrement renouvelées, 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. Actuellement les recherches s'orientent vers l'utilisation de cellules souches prélevées sur le malade puis génétiquement modifiées et réimplantées. En se multipliant et en se différenciant elles permettraient de remplacer les cellules atteintes du malade par des cellules saines.