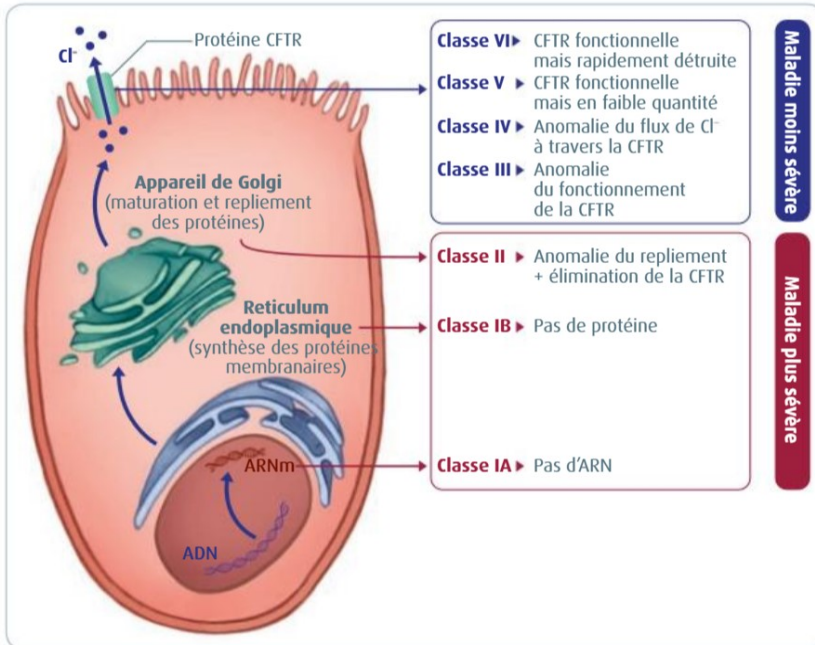


## Annexe

### Document 1 : Les différentes formes de la mucoviscidose

La mucoviscidose entraîne des difficultés respiratoires et digestives et des infections pulmonaires très fréquentes plus ou moins sévères. La maladie est liée à l'altération de la protéine canal CFTR à la surface des cellules pulmonaires et de l'intestin.

De très nombreuses mutations (plus de 1 800) du gène CFTR existent, certaines sont plus fréquentes que d'autres. Elles engendrent des dysfonctionnements dont la sévérité est variable.



Classe :	Nom :	Fréquence :
I	I G542X	2,4 %
	R553X	0,7%
	1717-1G	0,6%
II	ΔF508	66 %
III	G551D	1,6 %
IV	R117H	0,3 %

#### Fréquences des différentes mutations responsables de la mucoviscidose

La mutation DeltaF508 est de loin la plus fréquente chez les malades.

Catégorie	Non muté	I	II	III	IV	V
Phénotype						
	Fonctionnement normal	Pas d'expression de la protéine CFTR	Protéine non fonctionnelle et n'atteint pas la membrane	Protéine en place mais non fonctionnelle	Mauvais fonctionnement canal chlore	Faible quantité de protéine CFTR

#### Les différentes conséquences des mutations sur la cellule pulmonaire en fonction de la catégorie

## Apport des techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic prénatal

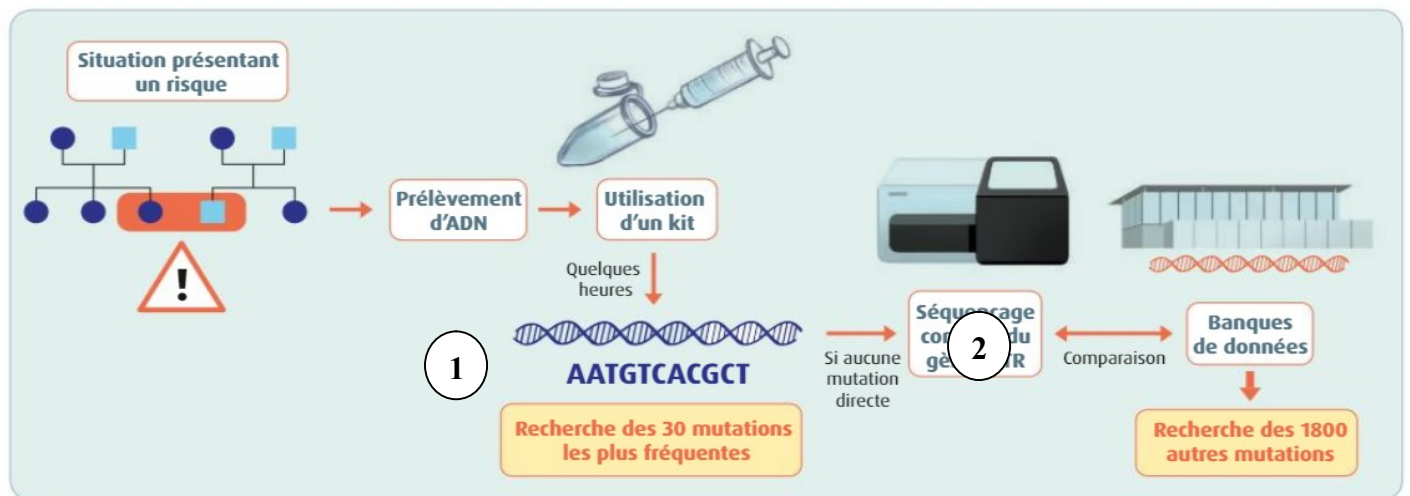
À partir des années 1980, les techniques de biologie moléculaire se développent et permettent, en 1989, d'identifier et séquencer le gène responsable de cette maladie, le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator).

Cette avancée permet aussi de réaliser les premiers diagnostics prénataux (avant la naissance) afin d'apporter un conseil génétique aux parents.

### Document 2 : Rechercher une mutation par RFLP ou par séquençage

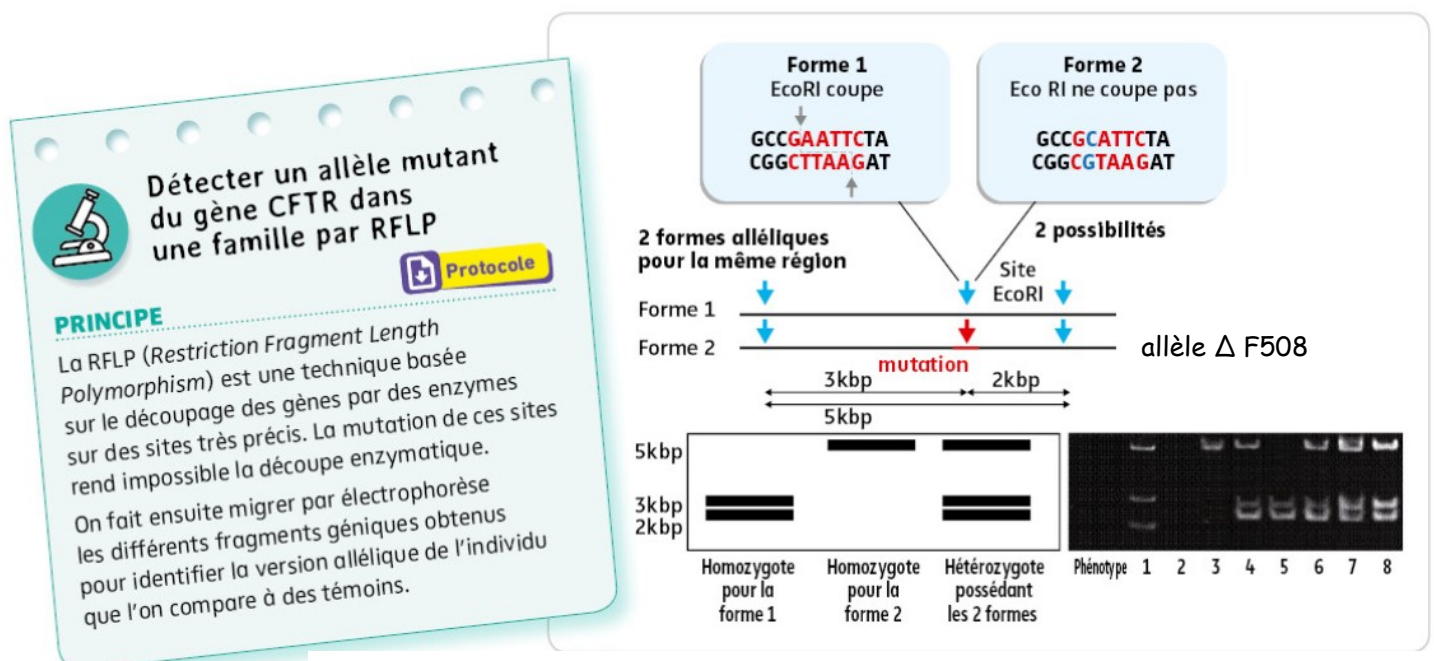
Avant les années 2000, le test prénatal consistait en une étude de l'ADN du fœtus sans séquencer le génome. Seules des mutations pouvaient être détectées en utilisant des enzymes de restriction par la méthode de RFLP (1). Depuis les années 2000, les progrès ont été très importants ce qui a permis de séquencer\* le gène CFTR ainsi que tout le génome (2).

\* **séquencer** : action de déterminer la séquence d'un fragment d'ADN, c'est-à-dire de déterminer l'ordre des nucléotides.



**Le conseil génétique dans le cas de la mucoviscidose.** Dans un certain nombre de cas, un conseil génétique peut être proposé à des parents qui attendent un enfant ou qui projettent d'en concevoir un. On a alors recours au séquençage de l'ADN et à l'utilisation des banques de données.

### Document 3 : Principe de la méthode RFLP pour détecter une mutation



Sur les résultats de l'électrophorèse, on étudie le nombre de fragments obtenus et leur longueur ce qui permet, de savoir si l'individu est hétérozygote ou homozygote et quel(s) allèle(s) il porte. Le fœtus testé correspond au phénotype n°8 sur l'électrophorèse.

**Document 4 : Comparaison des séquences partielles de 2 allèles responsables de la maladie avec l'allèle sain**

1ère comparaison : Allèle deltaF508 et allèle sain

	1500	1510	1520	1530	1540	1550	1560	1570	1580	1590	1600			
Traitement	<	>	0											
Identités	<	>	0	*****								>	0	
CFTR-CDS.Adn	<	>	0	TGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTTCATGATGAATATAGATACAGAAGCGTCATCAAGCATGCCAACTAGAAGAGGACATCTCCAAGTTGCAG									>	0
CFTR-DeltaF508.Adn	<	>	0	-----									>	0

2ème comparaison : Allèle R553X et allèle sain

	1570	1580	1590	1600	1610	1620	1630	1640	1650	1660	1670			
Traitement	<	>	0											
Identités	<	>	0	*****								>	0	
CFTR-CDS.Adn	<	>	0	TCAAAGCATGCCAACTAGAAGAGGACATCTCCAAGTTGCAGAGAAAGACAATATAGTTCTTGGAGAGGTGGAATCACAAGTGGAGGTCAACGAGCAAGAATTTCTTT									>	0
CFTR-R553X.Adn	<	>	0	-----									>	0

Ces comparaisons ont été réalisées sur le logiciel Anagène. Chaque tiret « - » indique une similitude, un tiret bas « \_ » indique une absence de nucléotide et une lettre indique la substitution d'un nucléotide.

**Document 5 : Comparaison des allèles du fœtus à naître avec les différents allèles responsables de la mucoviscidose**

On sait que le fœtus est porteur de l'allèle Δ F508 et qu'il est hétérozygote pour le gène CFTR. Grâce au séquençage de son génome et de tous les allèles responsables de la mucoviscidose, on peut effectuer une comparaison permettant de déterminer quel est ce second allèle.

Le premier allèle est celui du fœtus testé. La 2ème séquence est l'allèle sain. La 3ème séquence est soit celle de l'allèle Δ F508, soit celle de l'allèle R553X.

	1490	1500	1510	1520	1530	1540	1550	1560	1570	1580	1590	1600	1610
Traitement	<	>	0										
CFTR-(III-1)-Allele1.A	<	>	0	CCTGGATTATGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCGGTGTTTCATGATGAATATAGATACAGAAGCGTCATCAAGCATGCCAACTAGAAGAGGACATCTCCAAGTTGCAGACAAGACAATATAG									
CFTR-WT.Adn	<	>	0	-----TT-G-GTT-CCT-----TG-ATATAGATAC--AAG-G---TCAA-GCATGC-A-CT---A--GGA-AT-TCCAAGTTT-CAG-GA-AG-C-ATA									
CFTR-DeltaF508.Adn	<	>	0	-----									

	1610	1620	1630	1640	1650	1660	1670	1680	1690	1700	1710	1720	1730
Traitement	<	>	0										
CFTR-(III-1)-Allele2.A	<	>	0	CAGACAAGACAATATAGTTCTTGGAGAGGTGGAATCACAAGTGGAGGTCAATGAGCAAGAATTTCTTTAGCAAGAGCAGTATACAAGATGCTGATTGATTTATTAGACTCTCCTTTTGGATACC									
CFTR-WT.Adn	<	>	0	-----C-----									
CFTR-DeltaF508.Adn	<	>	0	AGA-AG-CA-T-TAG-TC--GGA-A--GT--AATC-CACTGAGTG-A--TCAA-G-GC-AG--TTTC--TAGC-AG-GC--T-TACA-AG-T-C--A-TTG-AT-TA--GACTCTC--TT-GGATACCTAG									
CFTR-R553X.Adn	<	>	0	-----									

On trouve les tirets « - » sur toute la comparaison entre allèle du fœtus et allèle R553X.



## Document 6 : La bioinformatique et l'exploitation des données moléculaires

Regarder la vidéo « séquençage du génome » : <https://www.youtube.com/watch?v=TCnG7R50IU>

La formidable progression des techniques de biologie moléculaire au cours des dernières décennies permet désormais d'accéder rapidement au génome individuel. Les masses énormes de données de séquences génétiques et protéiques sont à l'origine de la bioinformatique, nouveau domaine scientifique à la frontière de l'informatique, de la statistique et de la biologie. L'utilisation de banques de données permet de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène donné. Ainsi, la banque de données « CFTR France » contient les informations concernant le gène à l'origine de la mucoviscidose. Elle comporte les données de 5151 malades et des 852 allèles dont ils sont porteurs (sur les 2075 aujourd'hui connus). Cette banque associe à chacun des allèles les troubles qu'il provoque chez le patient, car les différents allèles mutés n'ont en effet pas tous des conséquences aussi sévères, ce qui rend complexe l'établissement des diagnostics.

CFTR2 Clinical and Functional Translation of CFTR <https://cftr2.org/welcome>

Enter first variant Second variant (optional) Submit

1<sup>er</sup> allèle 2<sup>nd</sup> allèle

Le site CFTR2 permet, en interrogeant ses bases de données, de connaître les troubles provoqués par une association donnée d'allèles.

## Document 7 : Débat sur le séquençage de l'ADN

