



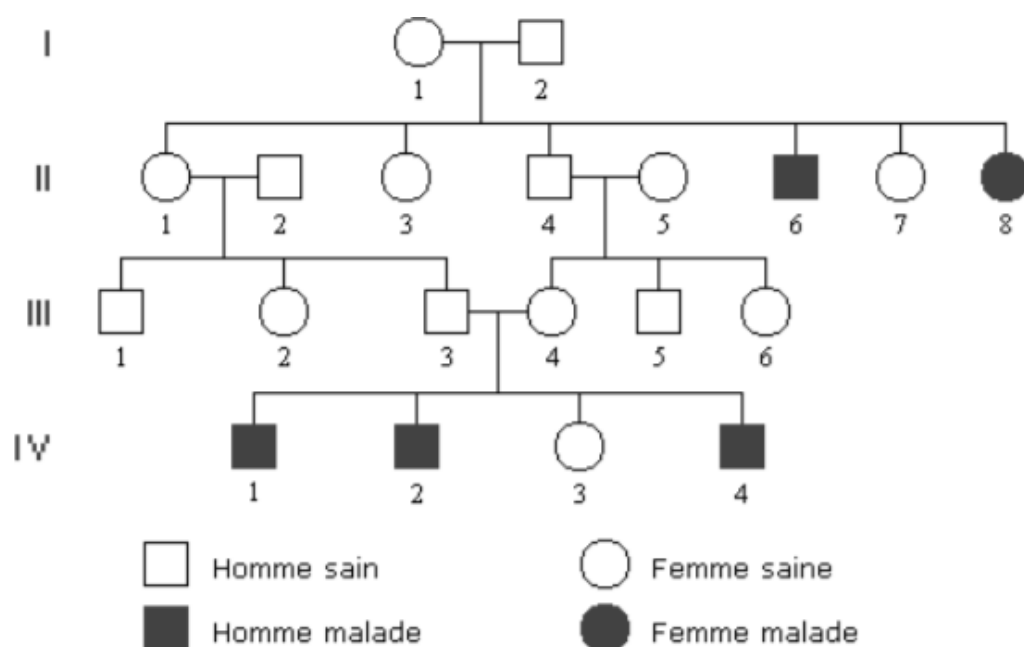
Situation : Les mutations germinales sont à l'origine de maladies génétiques héréditaires. On s'intéresse ici à une de ces maladies : la mucoviscidose. Cette maladie est dite monogénétique car elle est causée par la mutation d'un seul gène.

Problème : Comment une mutation sur un seul gène entraîne t'elle la mucoviscidose et comment est-elle transmise de génération en génération ?

PARTIE 1 – Origine monogénétique de la mucoviscidose.

Réalisez l'activité type ECE.

PARTIE 2 – Etude de la transmission de la mucoviscidose.



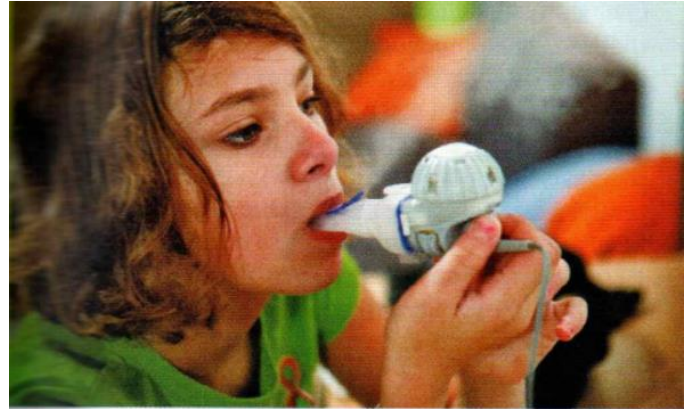
A partir de l'arbre :

Arbre généalogique d'une famille atteinte par la mucoviscidose

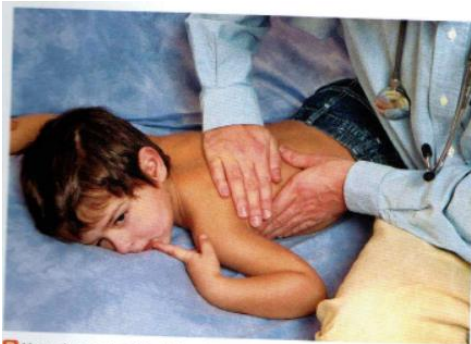
- 1- Démontrez que la mucoviscidose est une maladie due à un allèle récessif : cela signifie que la mutation doit être présente en 2 exemplaires pour que l'individu soit malade.
- 2- Démontrez que les individus I.1 et I.2 sont hétérozygotes.
- 3- Effectuez un tableau de croisement entre ces individus pour déterminer les génotypes possibles de leurs enfants.
- 4- Calculez la probabilité qu'un enfant de I.1 et I.2 soit :
 - a. Malade
 - b. Sain et homozygote
 - c. Sain et porteur de la mutation
- 5- L'individu IV.1 a un enfant avec une femme saine. Sachant que la probabilité dans la population française d'être porteur sain (hétérozygote) pour le gène CFTR est de 1/20, calculez les probabilités que leur enfant soit malade.

Yann et Leila viennent d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose et souhaite connaître les solutions qui existent pour éviter que son enfant ne souffre trop des conséquences de sa maladie. Etudiez les documents fournis afin de lui proposer des réponses claires.

Il n'existe aujourd'hui pas de traitement permettant de guérir de la mucoviscidose. Les médicaments visent à soulager les symptômes de la maladie et lutter contre ses effets. Le traitement par aérosols* est la principale méthode proposée. Cette technique permet une action rapide et mieux ciblée des médicaments inhalés. Ceux-ci visent à limiter l'inflammation*, provoquer une dilatation des bronches ou combattre des infections (**antibiotiques***). Du point de vue nutritif, l'alimentation doit être adaptée et enrichie pour compenser la mauvaise absorption des nutriments : moins de graisses, plus de protéines et de vitamines. L'absorption d'enzymes vise à faciliter la digestion en compensant la fonction pancréatique défectueuse.



A L'aérosolthérapie, une voie d'administration qui renforce l'efficacité de certains médicaments.



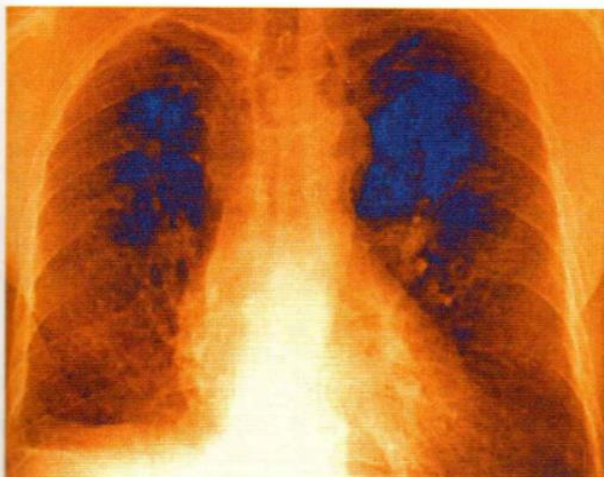
B Une séance de kinésithérapie respiratoire.

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

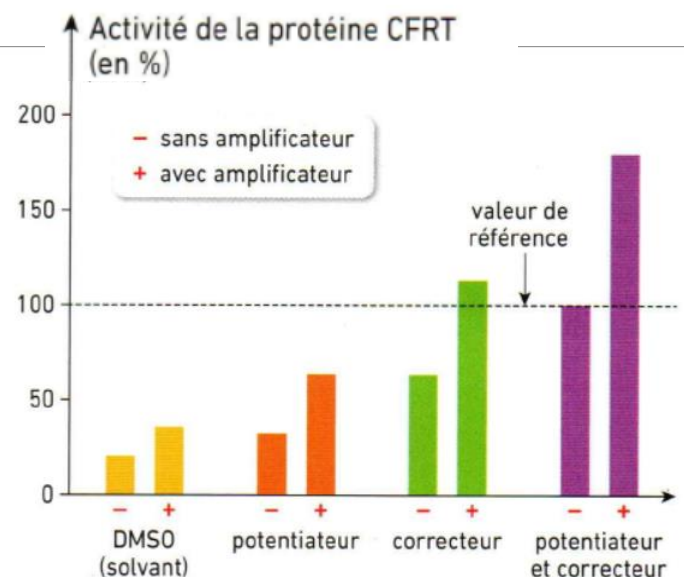
Une autre approche consiste à tenter de restaurer ou compenser la fonction de la protéine CFTR. De nombreuses molécules sont aujourd'hui en phase d'essais et donnent des résultats encourageants.

Ces molécules visent à :

- permettre la mise en place de la protéine CFTR au niveau de la membrane cellulaire (correcteurs) ;
- agir sur la protéine CFTR pour augmenter son efficacité, par exemple en facilitant l'ouverture du canal de sortie de l'ion Cl^- (potentioteurs) ;
- augmenter la production de la protéine CFTR quand celle-ci est insuffisante ou dans le but de favoriser l'action des autres molécules (amplificateurs).



C Radiographie pulmonaire d'un patient souffrant de mucoviscidose.



B Effet de différentes molécules sur l'activité de la protéine CFTR.

Lorsque l'altération des poumons devient une préoccupation majeure, la greffe des poumons est envisagée. Elle se traduit par une amélioration considérable de la qualité et de l'espérance de vie.

Environ 11 % des personnes atteintes de mucoviscidose en France vivent aujourd'hui avec des poumons greffés. De mieux en mieux maîtrisée et en constante augmentation, la transplantation pulmonaire est un espoir pour de nombreux malades.

PRINCIPE DE LA THERAPIE GENIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE

Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, la thérapie génique est apparue comme une stratégie thérapeutique intéressante pour combattre la mucoviscidose. Cette thérapie a pour objectif de remplacer le gène CFTR défectueux par un gène sain et de rétablir ainsi la fonction normale de celui-ci.

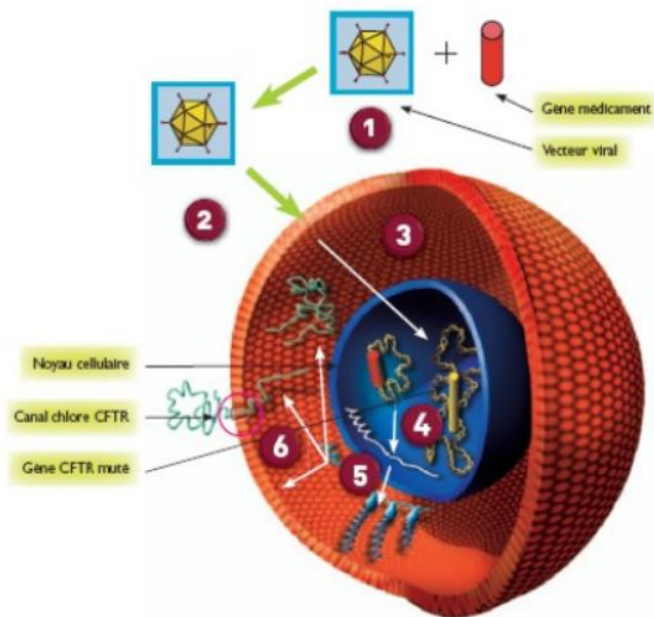
Les expériences menées *in vitro* ont démontré dès 1990 que l'injection de l'ADN codant la protéine CFTR normale dans les cellules malades de l'épithélium pulmonaire corrigeait les anomalies. Cependant, la thérapie génique de la mucoviscidose ne peut être envisagée que dans une optique *in vivo* car les zones touchées sont trop étendues.

➤ Vectorisation

L'ADN du gène humain CFTR est le matériel génétique utilisé pour la thérapie génique de la mucoviscidose. Pour parvenir jusqu'aux cellules à traiter, le gène médicament doit être transporté par un vecteur qui est soit d'origine virale (par exemple un **adénovirus** (1)), soit synthétique (**liposome**). Le vecteur est ensuite administré dans les voies aériennes des patients par aérosol. Ce vecteur entrera en contact avec les cellules à corriger (2), libérera dans la cellule le gène médicament (3) ; celui-ci ira se localiser dans le noyau cellulaire (4) et produira la protéine CFTR (5) qui sera transportée à la surface de la cellule (6) où elle fonctionnera comme un canal chlore.

Les adénovirus : Ils ont la particularité, une fois leur génome modifié avec le gène humain, de pouvoir être produits en grosse quantité. Mais ils ont plusieurs inconvénients :

- une fois insérés dans le noyau cellulaire, les transgènes n'agissent que de façon provisoire,
- les cellules génétiquement modifiées par les adénovirus sont la cible du système immunitaire qui les reconnaît en gènes étrangers et tente de les éliminer.



Les premiers essais cliniques français (1994) ont montré que cette thérapie génique est réalisable et sans danger. L'essai portait sur six patients ayant une atteinte pulmonaire modérée, qui ont reçu une dose unique d'adénovirus porteurs de l'allèle CFTR normal. Le virus choisi, responsable de rhumes, est rendu inoffensif par élimination d'une partie de son génome. Actuellement les résultats portant sur 26 essais cliniques restent encore modestes, en effet l'effet thérapeutique est limité et non durable. Le gène est intégré dans seulement 3 à 5 % des cellules, et on observe la protéine CFTR normale dans certaines cellules pendant environ 14 jours. L'administration doit être régulièrement répétée car l'épithélium bronchique se renouvelle assez rapidement. Ainsi les cellules corrigées meurent et de nouvelles administrations sont nécessaires pour corriger les nouvelles cellules. Pour le moment la thérapie génique n'est pas le "remède miracle", mais, dans les années à venir, elle trouvera sûrement une place dans le traitement des patients. <http://www.gnis-pedagogie.org/pages/docbio/chap4/3.htm>

➤ Les espoirs :

Dans le cas de la mucoviscidose, deux thérapies semblent intéressantes :

- La première appelée SmaRT (Spliceosome-mediated RNA trans-splicing) garde les mêmes problèmes que les autres en terme de transfert car elle nécessite également un vecteur. Cependant, elle est une avancée car elle permettrait de réguler l'expression du gène. En effet, toutes les autres thérapies géniques insèrent le gène médicament n'importe où dans le matériel génétique des cellules cibles. Ce gène médicament est exprimé en continu, ce qui n'est pas naturel.

Dans cette technique de thérapie, le gène parviendrait à s'insérer exactement au bon endroit dans l'ADN à la place du gène malade et non en plus du gène malade, comme dans les autres styles de thérapies géniques. La cellule le reconnaîtrait donc comme partie intégrante de son patrimoine génétique et la régulation serait faite naturellement par la cellule.

- La deuxième propose de créer un chromosome humain entièrement artificiel. Cela permettrait une meilleure expression du gène qui serait alors contrôlé par ses propres séquences régulatrices. Ainsi, malgré la vague d'enthousiasme qu'elle a soulevée à ses débuts, la thérapie génique ne répond pas encore de manière efficace aux espoirs de guérison qu'elle a suscités.

D'après <http://www.univ-rouen.fr/ABISS/LI/WEB/therapie/6-Application-a-une-maladie.html>