

## I. Mutations et santé

### Bilan :

L'exemple de la mucoviscidose permet de montrer que le **génotype** (mutation du gène CFTR) détermine le **phénotype protéique** (altération du fonctionnement de la protéine CFTR), qui détermine le **phénotype cellulaire** (production d'un mucus trop visqueux par les cellules épithéliales), qui détermine lui-même le **phénotype macroscopique** (insuffisance respiratoire).

Les mutations à l'origine des maladies génétiques peuvent être **héritées des parents** (c'est généralement le cas pour la mucoviscidose) ou se produire au cours de la vie des individus.

La mucoviscidose est une **maladie génétique autosomale récessive** : seuls les individus **homozygotes** pour l'allèle muté sont malades. Les individus **hétérozygotes** ne développent aucun symptômes : ils sont dits « porteurs sains ».

Au cours de consultations de conseil génétique, l'étude des arbres généalogiques familiaux permet d'estimer le risque pour un enfant à naître d'être atteint par la maladie, c'est-à-dire **risque génétique**. Par exemple, un couple qui a déjà eu un enfant malade est obligatoirement un couple porteurs sains. Dans ce cas, le risque pour un enfant à naître d'être atteint est de 25 %.

Lorsqu'un couple présente un risque élevé de transmettre une maladie grave incurable à sa descendance, on peut lui proposer un **diagnostic préimplantatoire**.

L'étude de très grandes **cohortes de patients** dans le monde a permis d'identifier plus de 1400 mutations différentes dans la partie codante du gène CFTR. La mutation F508del, qui conduit à la séquestration de cette protéine dans le cytoplasme des cellules épithéliales, est de loin la plus fréquente (environ 70 % des mutations recensées). D'autres mutations ont des conséquences différentes sur la production de la protéine CFTR. Ainsi, il existe non pas une, mais des mucoviscidoses, e qui complique la mise au point de traitements.

Les traitements actuels (kinésithérapie respiratoire, antibiothérapie, greffe de poumons...) visent à améliorer l'espérance et le confort de la vie des malades, mais ils ne guérissent pas de la mucoviscidose.

Il existe deux pistes de recherche porteuses d'espoir :

- les **thérapies protéiques** utilisent des molécules qui interagissent avec la protéine CFTR pour la rendre fonctionnelle ;

- la **thérapie génique** consiste à introduire un allèle normal du gène CFTR dans les cellules épithéliales des bronches, **via** un vecteur.

## II. Patrimoine génétique et santé

### Bilan :

Pour certaines maladies, grâce aux études épidémiologiques, des facteurs de risque ont été clairement identifiés. Ainsi, chacun peut exercer sa responsabilité en adaptant son mode de vie et ses habitudes. De plus, un citoyen responsable doit appréhender, de manière critique, les conditions de validité d'affirmations lues ou entendues (réseaux sociaux, sites internet, télévision, publicité, etc.).

En s'assurant de la fiabilité des sources d'information, il doit être en mesure d'évaluer si un gène ou un acteur environnemental est responsable ou non du développement d'une maladie.

## III. Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques.

### Bilan :

Les **antibiotiques** sont des médicaments découverts relativement récemment. Leur utilisation massive à partir de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle a permis de traiter bon nombre d'**infections bactériennes** dont l'issue était auparavant souvent fatale ou à l'origine de séquelles lourdes. Ainsi les antibiotiques sont considérés par bien des praticiens comme l'arme absolue de la médecine pour traiter de nombreuses maladies infectieuses. Leur utilisation excessive et mal contrôlée a favorisée le développement de **souches résistantes** difficilement maîtrisables, responsables de l'augmentation des infections nosocomiales.

Pour faire face à ce problème de santé publique qu'est l'**antibiorésistance**, et pour préserver ces médicaments (constituant bien souvent l'unique traitement efficaces), des campagnes de prévention ont été mises en place. Elles visent à maintenir au maximum l'efficacité des antibiotiques en limitant leur utilisation quand celle-ci n'est pas absolument nécessaire (seul un médecin peut évaluer cette nécessité et en aucun cas l'automédication). Il peut ainsi être pertinent de limiter l'usage des molécules de dernière génération de chaque famille thérapeutique d'antibiotiques aux germes multirésistants ou de se tourner vers la recherche pour développer de nouvelles molécules aux mécanismes d'action innovants.

## Devoir maison de SVT :

### Exercice 1 : l'homme élastique

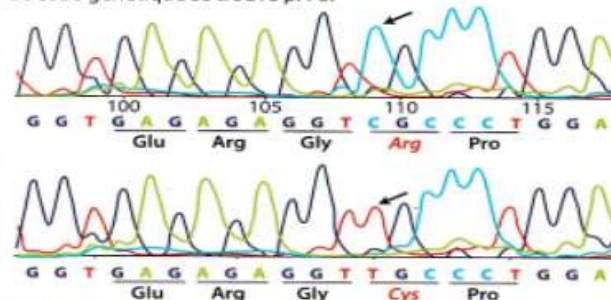
M. Y a 50 ans, mais une peau très lisse et des articulations permettant de faire le contortionniste. En cela, il est très différent de ses deux parents biologiques. Une peau normale est riche en fibres élastiques d'élastine et en fibres rigides de collagène. Des biopsies montrent que, contrairement à celle de ses parents, la peau de M. Y contient très peu de collagène et se décolle facilement du tissu conjonctif sous-cutané.



Le collagène correspond en fait à une famille de protéines formant des fibres qui sont le composant principal de la peau et de l'os. Chaque fibre est constituée de fibrilles plus ou moins nombreuses. Chaque fibrille est un ensemble de trois molécules de collagène enroulées en hélice. Les fibres de collagène jouent en particulier un rôle essentiel dans l'adhésion du derme au tissu conjonctif situé plus en profondeur.

#### 1 Le rôle du collagène dans la peau

Le séquençage a révélé l'absence de la mutation chez les deux parents. Lors d'un séquençage de l'ADN, les pics indiquent quel est le nucléotide présent. Les barres noires marquent les codons. Le code génétique se trouve p. 78.



#### 2 Résultat du séquençage mené sur le gène *col1a1* (codant pour un type de collagène) chez M. Y

Source : Am J Hum Genet, 66 (2000)

Mettre en relation des données pour résoudre un problème

Lors d'un oral, présenter et expliquer l'origine de cette maladie.

### Exercice 2 : Des scientifiques sous influence

Dès 1957, John Yudkin, professeur de nutrition à l'université de Londres, publie des premières études mettant en cause le sucre, au même titre que le gras sur les maladies cardiovasculaires.

La SRF (Fondation de recherche sur le sucre), un organisme qui défend l'intérêt des industriels du sucre, commande à trois scientifiques une analyse des études publiées sur le sujet.

Basées sur des publications soigneusement sélectionnées par la SRF, leurs conclusions paraissent, en 1967, dans le *New England Journal of Medicine*. Elles soutiennent, entre autre, que c'est uniquement la réduction du cholestérol qui peut prévenir le risque de maladies cardiovasculaires. Le sucre, lui, a disparu comme facteur à risque.

Les liens de certains chercheurs avec le lobby sucrier ne sont pas dévoilés ; l'obligation de les déclarer n'est rendue obligatoire qu'en 1984 par le NEJM.

Aujourd'hui, il est reconnu que le sucre est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires. Une étude sur plus de 44 000 personnes, montre que les individus qui ont 10 à 25 % de l'énergie totale quotidienne qui vient du sucre ont un risque associé aux maladies du cœur. Ce risque est 30 % plus élevé que les personnes dont l'apport en sucre est inférieur à 10 % de l'énergie totale.

« Notre étude est importante car le débat sur les méfaits du sucre et des graisses saturées continue aujourd'hui », explique Stanton Glantz, professeur de médecine à l'université de Californie et coauteur de l'étude.



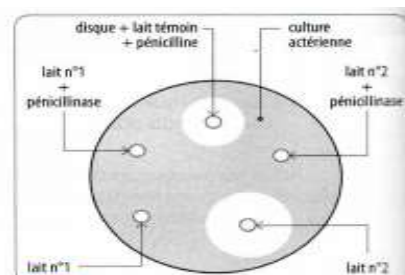
#### Montrer que l'exploitation des résultats d'une étude épidémiologique peut avoir des enjeux économiques importants.

### Exercice 3 : recherche d'antibiotiques dans le lait

En France, si une vache est traitée pour une infection, la législation interdit de commercialiser son lait pendant six jours. En effet, la présence d'antibiotiques dans le lait peut nuire aux consommateurs mais aussi perturber les procédés de transformation utilisant les fermentations bactériennes (yaourts, fromages). Des contrôles sont régulièrement effectués pour vérifier le respect de cette interdiction.

Une culture de bactéries est ensemencée sur milieu gélosé coulé en boîte de Pétri. Des disques de papiers filtres imprégnés sont disposés sur cette culture. Les auréoles autour des disques indiquent la disparition des bactéries.

#### 1 Principe de l'analyse du lait



#### 2 Résultats de la culture

Argumenter et formuler une hypothèse

- À l'aide du document 1, discuter de la mise sur le marché des laits 1 et 2.
- Formuler une hypothèse justifiant l'utilisation de la pénicillinase dans certains disques.