

Les maladies liées au patrimoine génétique

Nous avons vu qu'une mutation de l'ADN peut parfois modifier la protéine correspondante ce qui peut causer des dysfonctionnements au niveau cellulaire et moléculaire. (Déf) Dans certains cas, les mutations causent des maladies génétiques qui sont transmises des parents vers les enfants : ce sont des maladies héréditaires comme la mucoviscidose, la drépanocytose, la myopathie de Duchenne et bien d'autres. Comprendre l'origine de ces maladies permet également d'envisager leur dépistage et leur soin, y compris par des techniques complexes comme la thérapie génique.

Pb : Comment les mutations induisent-elles des défauts à différentes échelles (organisme, cellule, molécule) et comment limiter leurs effets ?

I. Comprendre la cause d'une maladie génétique

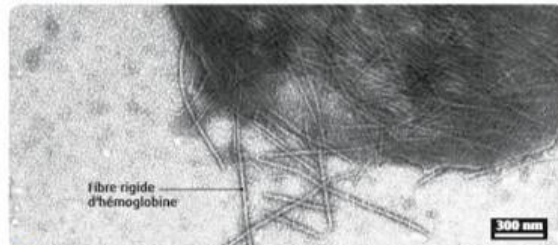
1- Des maladies génétiques héréditaires

Le caractère héréditaire de certaines maladies permet d'envisager qu'elles sont causées par la mutation d'un gène, formant un allèle morbide (causant une maladie). Ces mutations causent des dysfonctionnements plus ou moins graves (drépanocytose, mucoviscidose, myopathie de Duchenne, daltonisme ...). Dans ces cas, seul un gène est impacté dans le génome et on parle de « maladie monogénétique ».

Exemple :

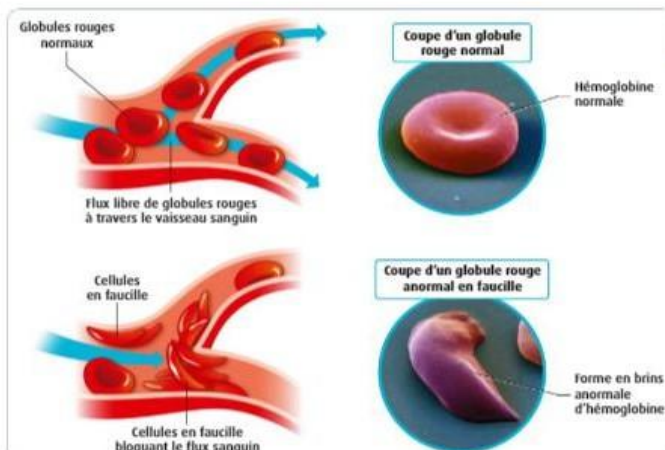
- gène CFTR muté dans la mucoviscidose (Chromosome 7)
- gène de la globine Béta muté pour la drépanocytose (Chromosome 11)
- gène de la dystrophine pour la myopathie de Duchenne (chromosome X)

• En France, 1 cas de drépanocytose pour 3 000 naissances.
• Maladie particulièrement fréquente dans les populations d'origine antillaise, africaine, indienne et méditerranéenne.
• Symptômes : essoufflement, fatigue excessive, sensation de faiblesse, pâleur, crises douloureuses abdominales ou dans les membres, risque accru d'infections, etc.



2 Cytoplasme d'une hématie de personne atteinte de drépanocytose (vue au MET). Chaque hématie (ou globule rouge) contient environ 300 millions de molécules d'hémoglobine solubles dans le cytoplasme appelées HbA. Chez les personnes drépanocytaires, les hématies contiennent des molécules d'hémoglobine appelées HbS qui forment des fibres rigides dans le cytoplasme lorsque l'environnement est pauvre en dioxygène, comme dans les capillaires à la sortie des organes par exemple.

1 Quelques informations sur la drépanocytose



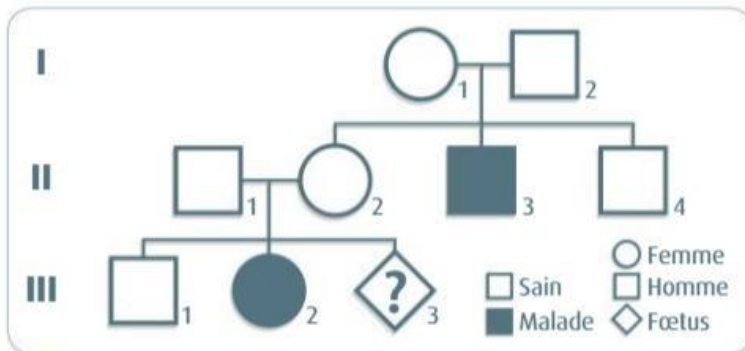
3 Vaisseaux sanguins et hématies d'une personne atteinte de la drépanocytose et d'une personne témoin (schémas et vues au MEB). Les hématies du malade ont une forme inhabituelle, en faucille. On parle d'hématies falciformes. Elles sont plus rigides et fragiles que les hématies d'une personne saine. Ces caractéristiques sont à l'origine de leur destruction anormalement rapide mais également du blocage de la circulation dans les capillaires.

2- Les différents types de maladies génétiques selon l'hérédité

Lorsque le gène causant la maladie est porté par des chromosomes 1 à 22, on parle de maladie autosomique (ou autosomale, le gène est porté par les autosomes). Si la maladie est portée par les chromosomes sexuels X ou Y (gonosomes), on parle de maladie gonosomique (ou gonosomale).

D'autre part, on définit également la mutation par son caractère dominant ou récessif.

La plupart des maladies monogénétiques sont récessives (mucoviscidose, drépanocytose, myopathie de Duchenne) mais quelques maladies monogénétiques sont dominantes (maladie de Charcot, chorée de Huntington).



2 Un arbre généalogique d'une famille touchée par la drépanocytose. Les couples présentant un risque plus important de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique telle que la drépanocytose peuvent bénéficier d'un conseil génétique. Composé de plusieurs médecins, le conseil génétique permet de conseiller et d'informer ces couples de la nature et des conséquences de cette maladie ainsi que de la probabilité de la transmettre à leur descendance.

L'étude de l'arbre généalogique d'une famille permet de déterminer le mode de transmission.

Ici, on constate que les parents I1 et I2 sont sains et ont un enfant malade (II3). On en déduit que la maladie est récessive.

De plus, la maladie touche homme (II3) et femme (III2) ce qui suggère qu'elle est autosomale.

NB : les parents I1 et I2 sains possèdent un allèle sain et allèle malade (récessif) sont dits porteurs sains.

3- Les échelles de phénotype et les liens de causalité (voir tableau)

Les mutations de l'ADN (substitution, délétion, addition...) vont modifier la séquence d'acide aminé de la protéine correspondante, à l'issue de la transcription puis la traduction. Cette protéine sera alors affectée de différentes manières :

- forme différente (Ex : changement de forme de la protéine : Globine Bêta et hémoglobine en forme de baguette)
- protéine similaire mais avec un dysfonctionnement (Ex : CFTR et Δ Phe508).
- protéine plus courte ou absente (codon STOP et mutation non-sens)

Les défauts constatés se caractérisent à 3 échelles :

- l'échelle moléculaire (ADN, protéine)
- l'échelle cellulaire (défauts au niveau de la cellule et des organites)
- l'échelle macroscopique (organes et organismes). Cette échelle correspond souvent aux symptômes de la maladie.

II. Prévenir ou soigner des maladies monogénétiques

1- Les dépistages et le calcul de risque

Un arbre généalogique permet d'envisager la nature de la mutation (autosomale, gonosomale, dominant, récessif) et d'évaluer le risque génétique.

Dans le cas d'une maladie autosomale récessive, chaque parent hétérozygote (A/a) risque de donner l'allèle malade (a) à raison d'une chance sur 2. Ils ont donc 1 chance sur 4 d'avoir un enfant atteint par la maladie. On peut également identifier le risque qu'une personne de génotype inconnue soit hétérozygote en connaissant le pourcentage d'enfants atteints.

Le terme de « risque génétique » définit la probabilité pour un individu d'être porteur d'une mutation spécifique à l'origine d'une maladie génétique ou celle d'être atteint par cette maladie. L'évaluation de ce risque est un élément essentiel du conseil génétique.

➤ Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une **maladie récessive autosomique** est égal à :

$$\text{Probabilité que la mère porte l'allèle récessif} \times \text{Probabilité que le père porte l'allèle récessif} \times \text{probabilité que le fœtus soit homozygote récessif}$$

=

$$\text{Risque que la mère soit hétérozygote} \times \text{Risque que le père soit hétérozygote} \times \frac{1}{4}$$

La probabilité qu'un individu soit hétérozygote pour une mutation dans un gène donné dépend de l'existence ou non d'un antécédent familial

Document 6 : Arbre généalogique de la famille

La mucoviscidose touche **un enfant sur 4500 naissances** en France, c'est-à-dire que près de 200 enfants qui naissent chaque année sont atteints de mucoviscidose. Les parents ne sont pas forcément touchés car ils peuvent être **porteurs sains** : ils possèdent un allèle malade et un allèle sain : ils sont **hétérozygote**.

Le tableau ci-contre montre que les hétérozygotes (A/a) ont une fréquence de $2pq$.

Fréquence de la mucoviscidose (a/a) :

$$q^2 = 1/4500 \text{ donc } q = 1/67$$

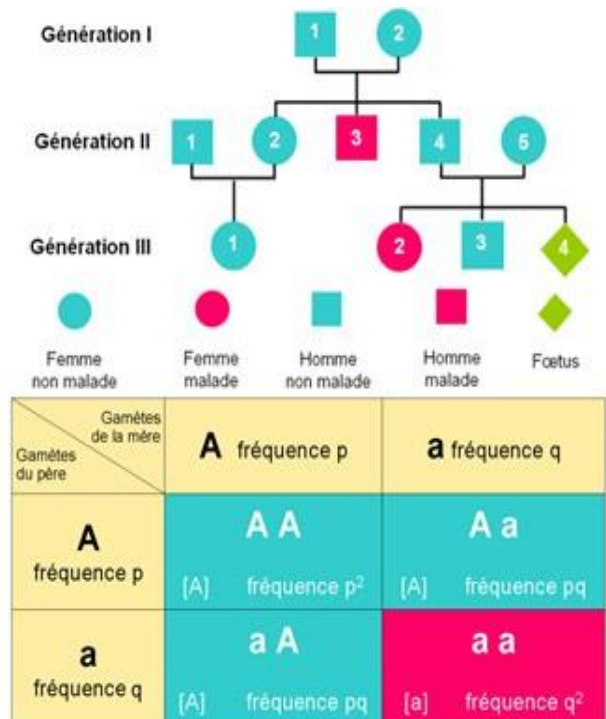
$$\text{Or, } p + q = 1$$

$$\text{Donc } p = 1 - q \text{ soit } 1 - 1/67 \text{ c'est à dire environ } 66/67.$$

Fréquence des hétérozygotes (A/a) :

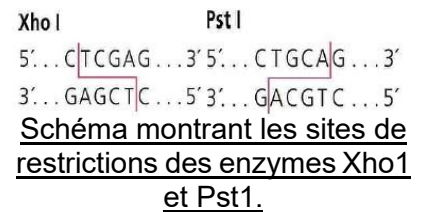
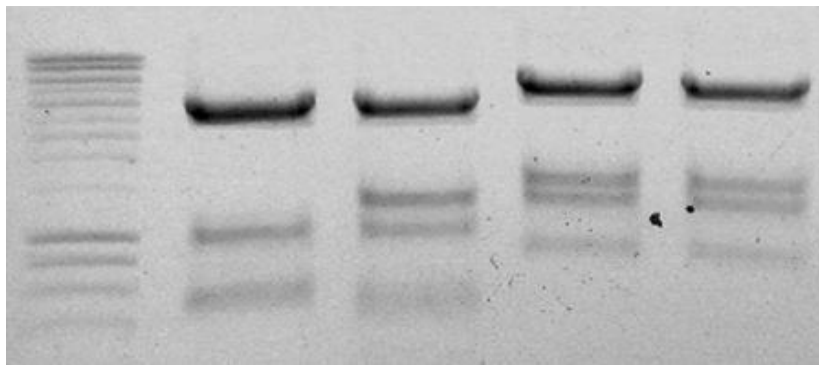
$$2pq \text{ soit } 2 \times 66/67 \times 1/67 = 132/4489 \text{ soit env. } 1/34$$

Un Français sur 34 est donc hétérozygote.



On peut également faire un dépistage par un « test ADN ». Celui-ci vise à découper l'ADN par des enzymes appelées enzymes de restriction (Pst1, EcoR1, Xho1 ...). Ces enzymes coupent l'ADN au niveau de séquences spécifiques (voir exemple ci-dessous). Ainsi, le traitement d'un ADN par ces enzymes va former des fragments d'ADN dont le nombre et la taille sont spécifiques de l'individu : c'est le profil ADN. On compare ensuite les profils ADN (individu sain, malade) pour déterminer si l'individu est malade.

Enfin, dans certains cas, il est nécessaire de réaliser une PCR de séquençage pour déterminer précisément la séquence d'ADN de l'allèle porteur de la mutation. En effet, la plupart des maladies génétiques connues sont causées par diverses mutations (*sera revu en Term SPE*) et certaines sont plus graves que d'autres.



Photographie des résultats d'une électrophorèse d'ADN montrant les fragments d'ADN issus de l'action des enzymes de restriction

Vidéo fonctionnement enzyme de restriction :

<https://www.youtube.com/watch?v=0iwWCFG4fHs> (pas joli mais montre les séquences spécifiques) <https://www.youtube.com/watch?v=aA5fyWJh5S0> (très joli et permet d'avoir les « sticky ends ») https://www.youtube.com/watch?v=Ik_Pxht1LM0 (joli mais plus compliqué).

2-La modulation par l'environnement

Les traitements de la maladie se font principalement de façon symptomatique (on évite les problèmes) grâce à l'environnement. Par exemple, les personnes atteintes de mucoviscidose ont des séances de kinésithérapie respiratoire pour éliminer le mucus épais qui encombre leurs bronches. Les individus atteints de drépanocytose sont traités par oxygénothérapie (air riche en O₂) et on utilise également des médicaments anti-douleurs.

Dans les cas les plus graves, on tente également des greffes (cas de la mucoviscidose : greffe cœur-poumon ; drépanocytose : greffe de moëlle osseuse) afin d'éliminer les cellules contenant la mutation. Néanmoins, il est très difficile de trouver des donneurs compatibles.

3- La thérapie génique

Enfin, les médecins et les chercheurs développent des stratégies de **thérapie génique** dont l'efficacité ne cesse de s'améliorer. Il s'agit d'insérer un morceau d'ADN (transgène) dans les cellules pour permettre de remplacer la fonction de l'allèle muté. Pour cela, on utilise un **vecteur** qui est souvent un virus modifié capable d'injecter de l'ADN dans notre génome. Malgré tout, ces techniques ne fonctionnent pas parfaitement (modification de toutes les cellules) et ne sont pas réalisables sur toutes les maladies.

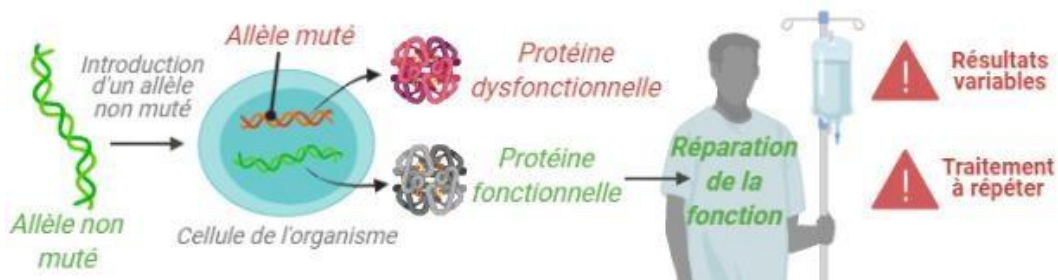


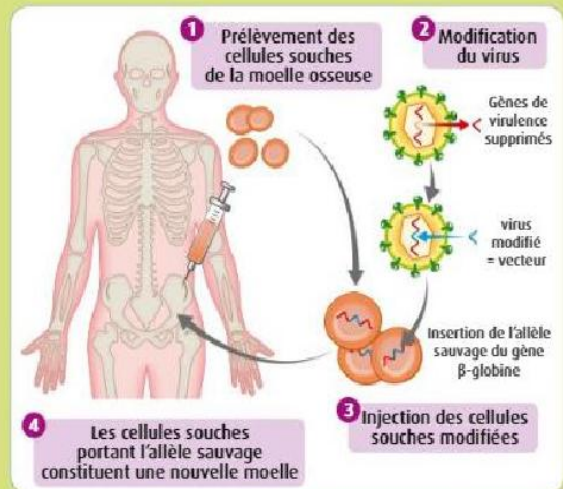
Schéma du principe simplifié de la thérapie génique (Crédit : M POURCHER)



Interview de Marina Cavazzana, pédiatre hématologue à l'hôpital Necker.

En 2016, pour la première fois, un jeune patient souffrant de drépanocytose est traité à l'aide de ses propres cellules souches prélevées par ponction de la moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur rétroviral. Ce vecteur est dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé auquel on a inséré un allèle sauvage (ou « normal ») du gène de la β -globine. Après une chimiothérapie destinée à éliminer des cellules souches porteuses du gène muté de la β -globine, les cellules souches modifiées sont injectées afin de constituer une nouvelle moelle. L'hémoglobine HbS continue d'être produite, mais elle entre en compétition avec l'hémoglobine saine nouvellement synthétisée, et, au bout de trois mois, la nouvelle hémoglobine représente 48 % de l'hémoglobine présente dans le sang du patient. Cette thérapie a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de cette maladie. À ce jour, les patients

traités avec la thérapie génique ne présentent en effet plus aucun symptôme, mais une surveillance accrue est encore nécessaire dans les années à venir afin de s'assurer que le traitement n'entraîne pas d'effets indésirables imprévus.



6 La thérapie génique, un espoir de traitement de la drépanocytose.

Enfin, une technique récente (2011) pourrait être employée de façon très générale sur toutes les maladies génétiques : **CRISPR-Cas9**. C'est un système enzymatique qui est capable de corriger l'ADN et pourrait éliminer des mutations.

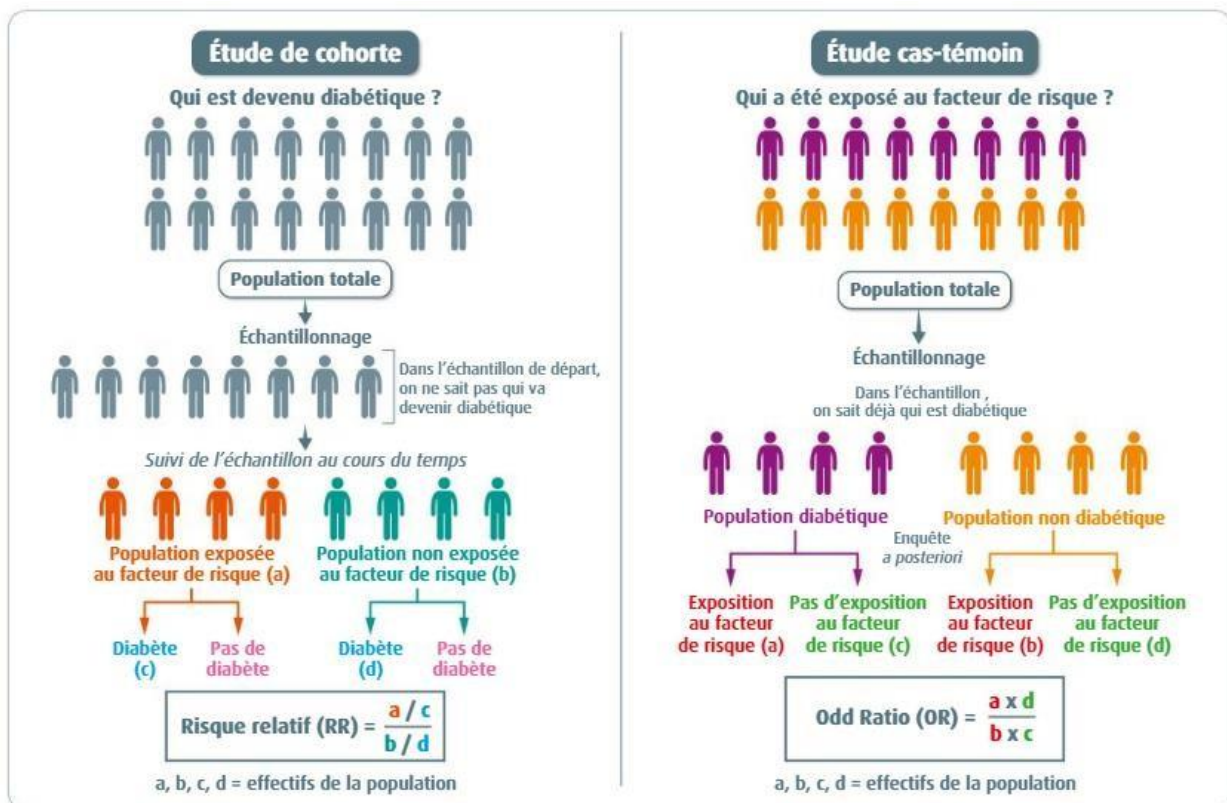
III. Les maladies génétiques multifactorielles

1- Les études épidémiologiques

Les causes de certaines maladies ne sont pas toujours aussi faciles à démontrer. En effet, plusieurs gènes peuvent participer au développement de la pathologie : on parle de maladies multigéniques (ou multifactorielles).

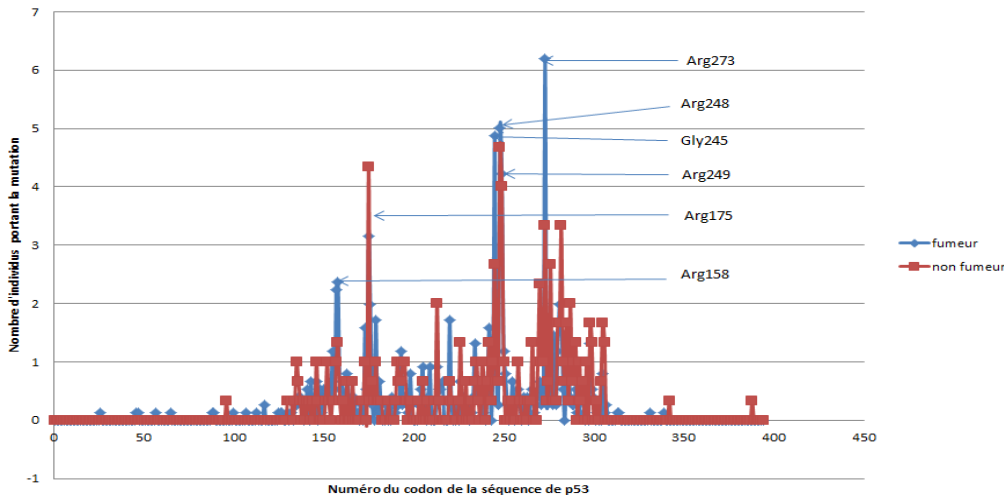
Dans ce cas, on réalise des études épidémiologiques qui visent à recenser un très grand nombre de données (mode de vie, patrimoine génétique, cas familiaux ...). On étudie alors la prévalence : c'est le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens. Pour cela, on réalise 2 types analyses

- L'analyse des cas témoins qui vise à comparer les personnes « affectées/non affectées » (ex : cancers/pas de cancer) pour rechercher une association avec des gènes ou des marqueurs pour le développement de la pathologie. Elles sont rapides, moins coûteuses mais peu fiables.
- L'analyse des cohortes qui vise à comparer des personnes exposées/non exposées (fumeur, non-fumeur) pour identifier si cette exposition a un lien avec le développement de la maladie. Elles sont plus longues, plus coûteuses mais beaucoup plus fiables.



2 Les différents types d'études épidémiologiques. Les études de cohorte permettent de calculer le risque relatif (RR) associé à un facteur de risque (qu'il soit génétique, comme la présence de certains SNP, ou lié au mode de vie). Ces études suivent un échantillon de population au cours du temps, et on regarde qui va développer ou non la maladie. Les études cas-témoin permettent de calculer un *Odds Ratio* (OR). Dans ces études, on sait qui est malade dès le début de l'étude et on questionne les personnes sur leurs habitudes antérieures au développement de la maladie. Un risque relatif, ou un *Odds Ratio*, égal à 2 signifie que la maladie est deux fois plus probable chez les individus exposés au facteur de risque.

Graphique montrant le nombre d'occurrences des mutations de p53 chez les fumeurs et non fumeurs



Graphique montrant une analyse de type cohorte (fumeurs/non-fumeurs) et montrant l'association avec certaines mutations ponctuelles dans le gène p53.

ATTENTION : Les gènes identifiés ne sont pas toujours les « causes » de la maladie mais une corrélation (peut être une conséquence, un phénomène collatéral ...). Il faut donc ensuite faire une étude du gène ou marqueur afin de valider son implication dans le développement de la maladie.

2- Les gènes de prédisposition

Les études épidémiologiques permettent alors d'identifier des gènes de prédisposition à diverses maladies (cancers, diabète ...) tels que :

- Glycogène synthase (diabète type 2)
- Transporteur de glucose GLUT (diabète de type 2)
- Protéase Calpaïne 10 : CAPN-10 (diabète de type 2)
- *BrCA1 et 2 (cancer du sein)*
- Le développement des cancers est très souvent associé à la mutation du gène p53 (chromosome 7). La protéine p53 est capable de se lier à l'ADN aux endroits présentant des anomalies, ce qui permet de corriger les mutations. Son expression permet de supprimer les tumeurs (gène suppresseur de tumeurs)

Les gènes de prédisposition au cancer sont appelés oncogènes

3- L'effet de l'environnement

Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent que l'environnement est également décisif dans le développement de certaines pathologies, en particulier à cause de :

- L'exposition variable aux mutagènes (alcool, tabac, amiante ...)
- Le mode d'alimentation trop riche (gras, sucre, sel ...)
- Le mode d'activité (trop sédentaire, pas assez de sport)
- Les pratiques à risque (sexualité, cabine à UV, alcoolisation massive ...)
- L'hygiène et l'accès aux soins (vaccination, ...)

Maladie	Mucoviscidose	Drépanocytose (anémie falciforme)	Phénylcétonurie	Myopathie de Duchenne
Caractéristiques				
Phénotype macroscopique (symptômes)	<ul style="list-style-type: none"> - Poumons et bronches obstrués par un mucus épais - insuffisance hépatique - Insuffisance digestive - Stérilité - Sueur salée - espérance de vie : 25 à 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Essoufflement - Palpitation cardiaques - Lèvres bleues - Atteintes tissulaires - Obstruction des capillaires sanguins 	<ul style="list-style-type: none"> - retard mental extrêmement sévère - leurs réflexes sont hyperactifs - espérance de vie : 25 à 30 ans 	DMD (Dystrophie Musculaire de Duchenne) <ul style="list-style-type: none"> - atrophie musculaire - espérance de vie : 25 à 30 ans - Scoliose - Troubles cardiaques - Enraidissement des articulations - Retard mental (parfois)
Phénotype cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules de l'épithélium bronchique sécrètent un mucus épais 	<ul style="list-style-type: none"> - Globules rouges falciforme (anémie falciforme) 	<ul style="list-style-type: none"> - myélinisation de leurs nerfs est défectueuse - excès de phénylalanine 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécrose cell. musculaires - Désorganisation du contenu des cellules musculaires
Phénotype moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Le canal à chlore (CFTR) est déficient : pas d'excrétion de chlore et pas d'excrétion d'eau > le mucus est épais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les hémoglobines S (HbS) peuvent former des paquets (polymères) et des baguettes qui déforment les globules rouges 	<ul style="list-style-type: none"> - déficience de l'enzyme hépatique PAH (PhénylAlanine Hydroxylase) qui transforme la phénylalanine en tyrosine 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement de la dystrophine : protéine d'ancrage des myofilaments (actine et myosine).
Mutation	3 délétions (positions 1520, 1521 et 1523) au sein du gène CFTR (chromosome 7) <ul style="list-style-type: none"> - ΔPhe 508 (délétion d'un AA) de la protéine CFTR Nombreuses autres mutations	Substitution d'un A en T (GAG → GTG) sur le gène HbA sur le chromosome 11 (le gène muté est appelé HbS) <ul style="list-style-type: none"> - Glu7Val (faux sens) 	Substitution : G → A à la position n° 473 du gène PAH (chr 12) <ul style="list-style-type: none"> - Arg158Gln (faux sens) Nombreuses autres mutations (lien)	Substitution d'un T en A à la position 117 du gène de la dystrophine (chr X) <ul style="list-style-type: none"> - Insertion d'un TAA (au lieu de TAT) > Codon stop et protéine tronquée très tôt dans la séquence.
Transmission (hérédité)	Maladie autosomale (chr 7) récessive	Maladie autosomale (chr 11) récessive	Maladie autosomale chr 12) récessive	Maladie gonosomale (X) récessive
Dépistage	<ul style="list-style-type: none"> - Test à 3 jours après la naissance (dosage sueur et analyse génétique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test à 3 jours après la naissance (dosage et analyse génétique) Electrophorèse : permet de détecter les protéines HbA et HbS (ne migrent pas à la même distance) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de Guthrie (3 jours après la naissance) 	Dépistage génétique : n'est pas proposé systématiquement à la naissance.
Soins	<ul style="list-style-type: none"> - oxygénothérapie - nébulisation (médicaments dans les bronches) - Régime hypercalorique - kinésithérapie - greffe de poumons 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie - Eviter les séjours en altitude ou l'avion 	<ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire très strict (pas de viande, lait) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rééducation, Kiné - Appareillage (fauteuil roulant) - Traitement nutritionnel (difficulté de déglutition).
Thérapie génique	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique (mis au point sur l'animal, en cours chez l'homme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique Test chez l'animal en 2001 et débuts des essais chez l'humain en 2005, réussite en 2016 	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique (non mise au point sur l'animal) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie génique (Exon skipping) permet d'enlever l'exon contenant la mutation (et conserve le cadre de lecture).

Tableau comparatif des caractéristiques de 4 maladies génétiques.