

Leçon n° 9

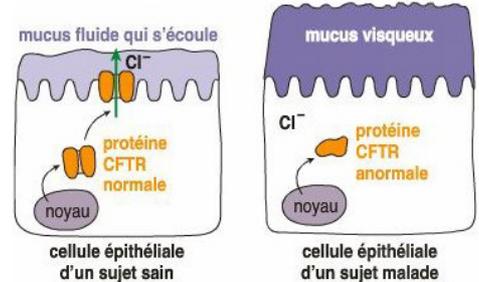
Les pathologies résultent des interactions complexes génome / facteurs du milieu

I. Déterminisme génétique de certaines pathologies et thérapie génique : la mucoviscidose => activité n° 16

1) La mucoviscidose : une pathologie liée aux mutations d'un gène et observable aux trois échelles du vivant

+ **Génotype / Phénotype moléculaire** : une des mutations les plus fréquentes de cette pathologie est celle qui affecte le **gène codant** pour une **protéine CFTR** (voir ci-dessous) : le codon 508 « TTT » est **déléché** (c'est une mutation étendue) ce qui se traduit par la déléché de l'acide aminé « PHE » en 508 (du fait du décalage c'est l'acide aminé « GLY » qui apparaît à cette position dans la protéine mutée.

+ **Phénotype cellulaire** : la **protéine CFTR est une grosse protéine canal** de 1480 acides aminés qui habituellement s'insère, est **enchâssée** dans la membrane plasmique des **cellules épithéliales** des **voies respiratoires et digestives** et assure un **flux d'ions chlorures** de l'intérieur des cellules bronchiques vers la lumière de ces bronches. Ces ions chlorures sont indispensables pour **fluidifier le mucus protecteur** de ces bronches. Suite à la mutation, la **protéine ne s'insère pas dans la membrane** ou **ne remplit pas son rôle** de protéine canal. Il s'en suit un **mucus visqueux** (d'où le nom de la pathologie : « muco », mucus et « viscidose », visqueux).



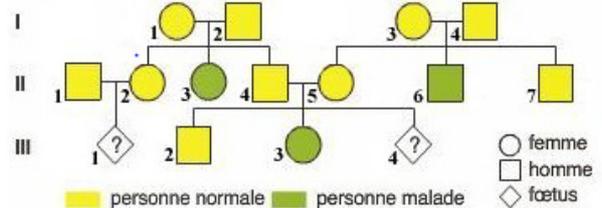
+ **Phénotype macroscopique** : la production de mucus visqueux cause plusieurs symptômes.

=> au **niveau des poumons** : le mucus visqueux, épais engendre des **difficultés respiratoires** et des **toux chroniques**. Ces bronches sont alors le siège d'infections (= **bronchites**) qui détruisent peu à peu le tissu pulmonaire : à long terme, une greffe de poumon(s) est à envisager.

=> au **niveau digestif** : le mucus obstrue cette fois les **canaux pancréatiques** perturbant ainsi la libération dans l'intestin des **sucs digestifs pancréatiques**. Ces sucs contenant des lipases qui digèrent les graisses, les **aliments lipidiques sont mal digérés**, les acides gras n'étant pas assimilés (= absorbés dans le sang). Il s'en suit une difficulté à la **prise de poids** nécessaire lors de la croissance et des difficultés de transit intestinal (= constipations). Par ailleurs les **enzymes pancréatiques** s'accumulent au niveau pancréatique et détruisent peu à peu le pancréas ce qui se traduit par des **formes de diabètes**.

2) Prédiction du risque pour un couple de donner naissance à un enfant atteint de mucoviscidose

+ Les arbres généalogiques de familles où sévit la pathologie montrent **qu'un enfant malade a des parents bien portants** mais obligatoirement **hétérozygotes** pour ce gène (une paire de chromosome possède l'allèle muté (m) et l'autre l'allèle normal (n)) ; ces parents peuvent être représentés par le **génotype (m/n)**. Il s'en suit que l'allèle normal « n » est dominant par rapport à l'allèle « m » (qui est dit **récessif**). L'enfant malade est donc de génotype (m/m) : il est **homozygote** pour ce gène et reçoit l'allèle morbide (m) à la fois de son père et de sa mère.



Comme ces parents ont 50 % de donner à leur enfant chacun de leur chromosome, **l'échiquier de croisement ci-contre** permet d'évaluer la probabilité de la descendance : 1/4 pour un enfant malade, 1/2 pour un enfant sain mais porteur (comme ses parents) et 1/4 pour un enfant sain non porteur. Ainsi :

père /mère	m/	n/
m/	(m/m) malade	(m/n) porteur
n/	(m/n) porteur	(n/n) sain

=> dans une famille où l'un des enfants est déjà malade la probabilité d'être atteint de cette pathologie est de 1/4. C'est le cas de l'enfant III-4 à naître dans cette famille.

=> dans la population française la probabilité d'être porteur de cet allèle est de 1/32. Pour qu'un couple (sans antécédence de mucoviscidose familiale connue), la probabilité devient :

1/32 (probabilité père porteur) x 1/32 (probabilité mère porteuse) x 1/4 (probabilité enfant malade) = 1 / 24960.

=> pour le couple II-1 / II-2 la probabilité de mettre au monde un enfant malade est de :

1/32 (probabilité de II-1) x 2/3 (probabilité de II-2 : voir échiquier) x 1/4 (probabilité de mettre au monde un enfant malade si les parents sont hétérozygotes) = 1 / 192.

+ **Les diagnostics prénatals** permettent d'aboutir à une certitude de l'état de l'enfant à naître par l'usage de **sondes génétiques** qui détectent les allèles mutés en s'hybridant avec eux. Il en est de même des **diagnostics pré implantatoires** (dans le cas de FIVETE) qui permettent le choix d'embryon sains et exempts de toute pathologie.

+ Chez le **nourrisson de 3 à 4 jours** des tests sanguins permettent de diagnostiquer les pathologies mono génétiques de ce type (mucoviscidose et phénylcétonurie).

3) Les traitements de la mucoviscidose

+ On ne **guérit pas actuellement de cette pathologie** mais on peut **soulager l'état du malade** en atténuant les symptômes :

=> La **kinésithérapie respiratoire** permet grâce à des massages l'élimination du mucus.

=> L'**hygiène de vie est indispensable** : les **allergènes** (poussières de moquettes ou de tapis), le **tabac** et le contact avec **des sujets atteints d'infection respiratoires** sont à éviter.

=> L'administration par **nébulisation de fluidifiants** et/ou d'**antibiotiques**, en milieu hospitalier, permet de lutter contre les infections bronchiques.

=> L'**oxygénothérapie** permet de faciliter la fonction respiratoire quand l'appareil pulmonaire est trop dégradé.

=> Un **régime hypercalorique** et des gélules contenant des **enzymes pancréatiques** permettent d'augmenter la prise de poids.

+ Suite à cette **prise en charge** de cette pathologie, l'espérance de vie des malades a augmenté : elle est passée de 7 ans en 1965, à 27 ans actuellement et pourrait atteindre 46 ans aux horizons 2050. Les patients atteints par cette pathologie ont une vie de plus en plus proche de la normale : font des études, ont un travail et font des enfants.

4) Un espoir : la thérapie génique

+ Le **principe de la thérapie génique** consiste à insérer dans la plus grande quantité possible de cellules déficientes épithéliales le **gène codant pour une protéine CFTR normale** afin de palier à la déficience de l'allèle muté.

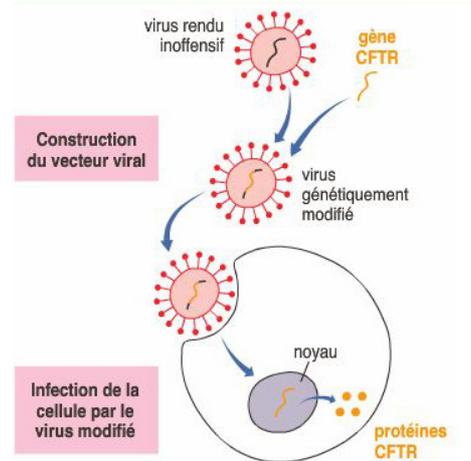
+ Pour se faire, il faut disposer de **vecteurs** qui sont souvent des **virus** ayant perdu leur pouvoir pathogène dans lesquels on insère ce **transgène** (gène codant pour une bonne CFTR).

+ On utilise ensuite la **nébulisation** pour **pulvériser** dans les bronches ces virus **génétiqument modifiés**. Ces virus (type « rhinovirus ») **infectent** alors les cellules de l'appareil bronchique et **transfèrent leurs gènes** (dont le **gène « médicament »**) au génome du patient.

+ la réussite de cette thérapie est conditionnée par trois nécessités : **une intégration durable** dans les **bonnes cellules** du transgène, une **absence de toxicité** du virus génétiquement modifié et une **absence de réactions immunitaires** (qui tendent à détruire tout micro-organisme infectant le vivant).

+ On tend à remplacer les virus par des **virus synthétiques** qui sont en fait des **microparticules lipidiques** (en fait une sphérule limitée par une membrane plasmique) ; on évite ainsi **les réactions immunitaires**.

+ Cette thérapie génique est en cours d'évaluation dans l'espèce humaine. Elle est porteuse d'espoirs mais cette technique se heurte à une difficulté : les cellules épithéliales se renouvellent rapidement. Il faut donc renouveler de temps à autre la **nébulisation** de vecteurs pour **réintégrer** dans les nouvelles cellules le « gène médicament ».



II. La part des gènes et des facteurs environnementaux dans les pathologies plurifactorielles : exemple des maladies cardio-vasculaires (=> activité n° 17)

1) L'étude épidémiologique : un moyen pour repérer chez l'Homme les facteurs en cause

+ Les **pathologies cardio-vasculaires** sont très fréquentes en France (2^{ème} cause de mortalité, tout sexe confondu). Ces pathologies affectent l'appareil circulatoire : le cœur (**infarctus**¹ du myocarde, **fibrillation ventriculaire**²), les artères (**Accidents vasculaires cérébraux** ou **AVC**³, **anévrisme**⁴) ou les veines (**phlébites**⁵).

+ L'**étude épidémiologique** est le seul outil de recherche dans une espèce ou l'expérimentation est éthiquement impossible. Elle se fait en plusieurs temps :

=> on constitue un **groupe de patient** (dont l'effectif peut atteindre plusieurs milliers) sans antécédents cardiaques au début de l'étude,

=> on **enquête pour chacun d'eux** : antécédents familiaux de pathologie, habitudes de vie (activité physique, alimentation, tabagisme, alcoolisme ou utilisation d'autres substances...),

=> on **collecte les données biologiques** de chacun : poids, âge, taille, bilan sanguin lipidique,

=> on **assure le suivi du groupe** pour noter : les décès (par mort subite), ou les pathologies...

=> on **réalise des fichiers** pour une **analyse statistique** des données.

¹ **Infarctus** : l'infarctus du myocarde a pour origine l'obstruction des artères coronaires par des dépôts graisseux (=athéromes). Ces artères coronaires alimentant normalement le tissu cardiaque, celui-ci n'est plus alimenté en dioxygène et molécules nutritives et dégénère. Il s'en suit une perte des qualités contractiles du muscle cardiaque ; l'infarctus étant un arrêt des contractions cardiaques.

² **Fibrillation ventriculaire** : trouble du rythme cardiaque qui se manifeste par des contractions rapides et désordonnées du ventricule. Elle peut déboucher sur la mort subite cardiaque.

³ **AVC (Accident Vasculaire Cérébral)** : c'est une atteinte cérébrale temporaire ou permanente qui est due à l'obstruction ou la rupture d'une artère cérébrale. Cette artère alimentant le cerveau, celui-ci n'est plus alimenté dans certaines zones. Ces parties non irriguées en dioxygène et glucose dégénèrent vite ce qui se traduit par des hémiparalysies (paralysie totales ou partielles de la moitié du corps).

⁴ **Anévrisme** : dilatation locale d'une paroi artérielle qui peut rompre à tout moment (voir AVC par rupture).

⁵ **Phlébite** : formation d'un caillot dans une veine, caillot qui peut bloquer la circulation ou circuler et un trouble de type AVC.

+ L'**étude épidémiologique** permet aussi d'évaluer l'efficacité d'un traitement en travaillant sur deux groupes de patients (l'un des groupes est soumis au facteur testé (médicament ou mode de vie), l'autre (= groupe témoin) ne l'est pas. Quand des médicaments sont testés, on peut avoir recours à des placebos pour diminuer autant que possible l'effet psychologique du médicament qui guérit.

2) La part des gènes dans les pathologies cardio-vasculaires

+ L'étude épidémiologique révèle l'existence de facteurs génétiques : le **décès par mort subite** de patients est beaucoup plus important dans des groupes ayant un antécédent familial que pour ceux qui n'en ont pas.
 + L'expression des **gènes qui codent pour les transporteurs du cholestérol** jouent aussi un rôle important dans les pathologies cardio-vasculaires. On connaît en effet un gène qui code pour le **LDL (Low Density Lipoproteins)** appelé abusivement « **mauvais cholestérol transporté** », car ces protéines déposent le cholestérol sur les parois des artères et forment les plaques d'athéromes et le **HDL (High Density Lipoproteins)** ou "**bon cholestérol transporté** », car ces protéines apportent le cholestérol depuis les organes qui en ont trop vers le foie où il est éliminé. Une expression forte du gène (des gènes ?) codant pour le HDL diminue le risque des pathologies cardio-vasculaires. D'une manière plus générale, on a repéré des allèles qui augmentent le risque de pathologie cardiovasculaires.

3) La part de l'environnement (= mode de vie) dans les pathologies cardio-vasculaires

+ Divers facteurs non génétiques favorisent la survenue d'accidents cardio-vasculaires :

=> **l'obésité est un facteur de risque** : un sujet dont l'indice de masse corporelle (= poids du sujet divisé par le carré de la taille) est supérieur à 28,4 Kg/m² a trois fois plus de risque de décéder par mort subite cardiaque.

=> **l'alimentation déséquilibrée** (révélée par une enquête épidémiologique qui a comparé deux populations humaines choisies aux USA et en Crète) : **l'excès de graisses saturées**, la **consommation excessive de viande rouge** sont des facteurs de risque ; au contraire **les graisses insaturées d'origine végétales**, du **poisson**, des **fruits**, les **légumes verts** et les **légumes secs** sont au contraire des facteurs qui réduisent ces pathologies.

=> **le tabagisme**

=> **la sédentarité** (au contraire la pratique sportive est un facteur bénéfique).

+ Remarquons que malgré la présence d'antécédents familiaux, donc de facteurs génétiques défavorables, le changement du mode de vie peut empêcher les pathologies cardio-vasculaires. Les pathologies cardio-vasculaires sont donc dépendantes de la conjonction de deux types de facteurs.

III. Perturbations du génome et cancérisation (=> activité n° 18)

1) Les mutations des cellules somatiques peuvent former des cellules cancéreuses

+ On a vu précédemment que lors des cycles cellulaires des mutations pouvaient survenir mais que dans la majorité des cas, ces erreurs sont corrigées par des **systèmes moléculaires complexes** (certaines molécules repèrent les erreurs, d'autres coupent la séquence anormale, d'autres l'éliminent et d'autres enfin (ADN polymérase) qui re-fabriquent la portion manquante). Il faut **plusieurs mutations** (une dizaine) non corrigées pour une population de cellules pour que ces cellules deviennent **cancéreuses** (ces mutations successives confèrent à ces cellules un avantage sélectif par rapport aux cellules non mutées).

+ Une **cellule cancéreuse** a trois caractéristiques essentielles qui la distinguent d'une cellule normale :

=> **immortalité** : elle ne répond plus aux signaux de destruction naturelle ou d'apoptose (suicide cellulaire),

=> **transformation** : elle n'a plus la fonction qu'elle avait dans l'organe auquel elle appartenait,

=> **prolifération** : elle se multiplie activement, beaucoup plus rapidement et sans limite, échappant au contrôle de l'organisme et donc se multipliant de façon anarchique.

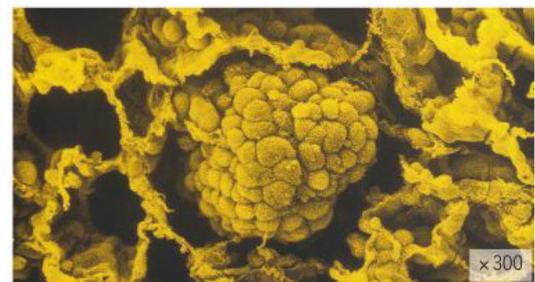
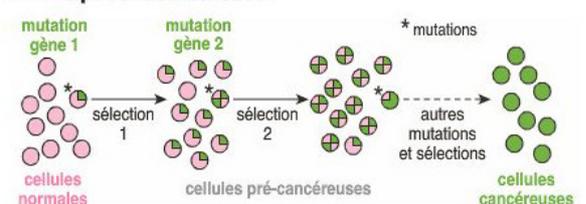
+ Du fait de la **prolifération excessive**, les cellules cancéreuses forment un petit massif cellulaire appelé **tumeur**... et cette tumeur va grossir inexorablement. Elle dirige vers elle la croissance de vaisseaux sanguins ce qui contribue à favoriser l'apport vers cette tumeur de nutriments... au détriment des cellules saines).

Quelques chiffres :

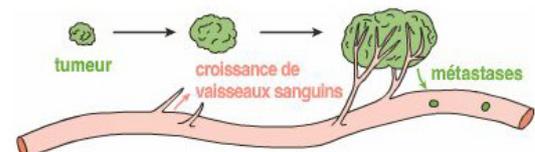
* tumeur de la taille d'une tête d'épingle = 10 millions de cellules tumorales / tumeur de la taille d'une noisette = 1 milliard de cellules tumorales.

+ De ces tumeurs, **quelques cellules cancéreuses** migrent vers d'autres régions de l'organisme et propagent la pathologie à des cellules de nature différente : ce sont les **métastases**. (Par exemple, un cancer des poumons peut donner un cancer secondaire des os).

• Principe de la cancérisation



Petite tumeur au milieu d'alvéoles pulmonaires



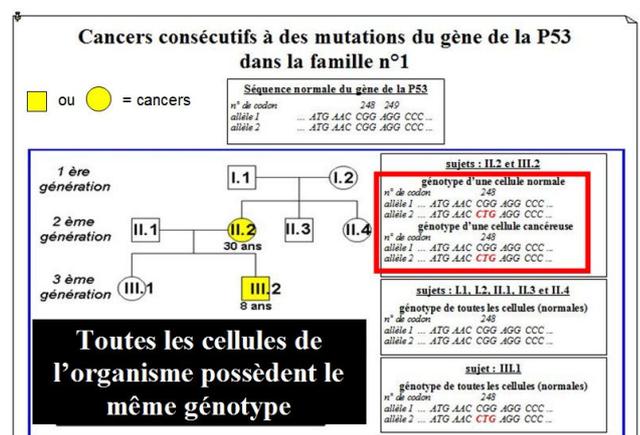
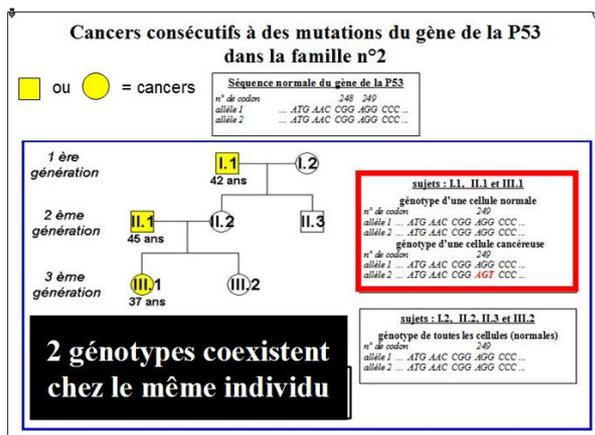
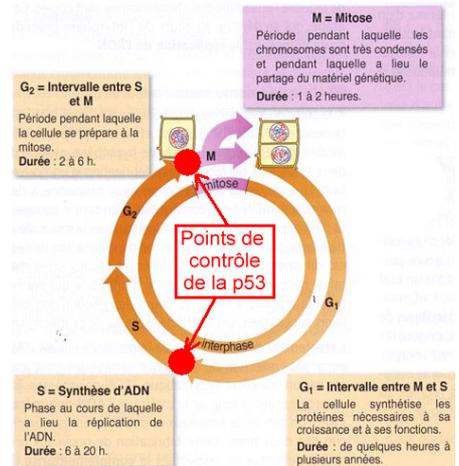
+ la tumeur en augmentant de taille (qui peut devenir importante) **perturbe la fonction de l'organe** qui l'abrite et peut créer des **hémorragies**. C'est d'ailleurs comme cela que le cancer est détecté en dehors de tout dépistage préventif. Exemples : les cancers colorectaux et les cancers des poumons se signalent souvent par des pertes sanguines dans les selles ou les glaires. La perte de fonction de l'organe où siège la tumeur est souvent cause du décès du sujet.

2) La part des gènes dans les pathologies cancéreuses

+ Certains gènes jouent un rôle très important pour empêcher l'apparition de cancérisation : ce sont les gènes « **anti oncogènes** » ou « **suppresseurs de tumeurs** ». C'est le cas du gène qui code pour la p53. Quand l'ADN d'une cellule présente des anomalies (non réparables), la **p53 se fixe** sur certains territoires de l'ADN et **stoppe la division cellulaire** ou **parfois provoque son suicide (= apoptose)**. Ainsi ces cellules disparaîtront sans multiplier les anomalies qui peuvent aboutir nous l'avons vu, en se cumulant à des tumeurs.

+ Mais certains gènes « **anti oncogènes** » peuvent être eux-mêmes **mutés** (ces mutations pouvant être transmissibles). Dans ce cas, ils codent pour une protéine p53 anormale qui ne reconnaît pas l'ADN et est donc incapable de provoquer la destruction cellulaire. **La cancérisation peut s'exercer sans entrave !**

+ les études épidémiologiques montrent que les **cancers principaux** sont toujours associés à des **mutations du gène codant pour la p53**. Par exemple, le cancer des poumons est très fréquemment en relation avec une mutation du codon 248. Ces mutations du gène de la **p53 peuvent être héréditaires** (cas de la famille n°1, ci-dessous à droite) et être présentes dans toutes les cellules du sujet **ou se faire sur quelques cellules somatiques**... celles qui deviennent cancéreuses (cas de la famille n°2, à gauche).



3) La part de l'environnement (= mode de vie) dans les pathologies cancéreuses

+ **L'environnement joue comme facteur mutagène**. Ces facteurs sont nombreux comme le relèvent les études épidémiologiques. Parfois, plusieurs facteurs s'associent comme tabac et alcool (cancer des poumons).

=> **facteurs chimiques**. Pour le cancer des poumons, le tabagisme actif ou passif est l'élément clé, mais il faut aussi citer les **particules fines** rejetées dans l'air par les **industries** ou les **gaz d'échappement** des voitures.

=> **facteurs physiques**. Les **UV de type A** solaires sont responsables des cancer de la peau qui développent les **mélanomes**.

=> **facteur biologiques**. Les virus de type **papillomavirus (VPH)**, responsable d'une IST (condylome) est à l'origine du **cancer du col de l'utérus**. Le **virus de l'hépatite B** semble responsable du **cancer du foie**.

+ **Pour développer un cancer, deux conditions semblent requises** : **1**, posséder un **gène anti-oncogène** de type p53 **muté** et donc incapable de produire une **p53 contrôlant le cycle cellulaire** de cellules mutées. **2**, subir certains **facteurs environnementaux** jouant le rôle de **facteurs mutagènes** vis-à-vis des cellules somatiques qui deviendront alors tumorales. S'il n'est pas possible de jouer sur le facteur génétique, on peut bien souvent empêcher l'action des facteurs environnementaux en modifiant ses habitudes de vie (ne pas fumer, utiliser les préservatifs, éviter l'abus de boissons, ne pas s'exposer au soleil sans protection, se faire vacciner contre certains virus (VPH, Hépatites A et B...), ou faire dépister ces infections virales et débiter au plus tôt un traitement.

