

## Chapitre : Patrimoine génétique et santé

Notre santé dépend de plusieurs facteurs : notre environnement, notre comportement, le hasard et notre patrimoine génétique.

**Objectif : Dans ce chapitre nous allons voir comment le **patrimoine génétique** peut influencer la santé d'un individu.**

### I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

**L'épidémiologie** est la science qui étudie les problèmes de santé dans les populations humaines. Des approches statistiques permettent de déterminer, via le calcul du **risque familial relatif** (probabilité de développer une maladie quand on a déjà un proche parent atteint de cette maladie), si une maladie a une composante génétique ou non, et si cette composante est prédominante.

Ainsi, on peut différencier les **maladies génétiques** (ex drépanocytose, mucoviscidose), des maladies **plurifactorielles** (comme l'infarctus du myocarde ou le cancer du sein) qui ont des composantes génétiques et environnementales.

### II] Des maladies génétiques

Rappel : Le **phénotype** correspond à l'ensemble des caractères observables d'un individu. Le phénotype peut se définir aux **différentes échelles du vivant** : phénotype **moléculaire** (caractéristiques de la protéine), phénotype **cellulaire** (caractéristiques de la cellule) et **macroscopique** (caractéristiques des tissus, des organes et de l'organisme). Le **génotype** correspond à l'ensemble des allèles d'un individu et détermine le phénotype.

#### A. La drépanocytose

##### 1. Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

A l'échelle moléculaire, les molécules **d'hémoglobines** d'un individu sain (HbA) restent solubles dans le cytoplasme des **globules rouges (hématies)** alors que les hémoglobines drépanocytaires (HbS) se collent les unes aux autres et forment des **fibres insolubles**. **Ceci provoque, à l'échelle cellulaire, la déformation des hématies en faucille** et leur fragilisation. Il en résulte, à l'échelle macroscopique, une **anémie** et des **troubles circulatoires**.

**Le phénotype moléculaire détermine le phénotype cellulaire qui détermine le phénotype macroscopique.**

##### 2. Le déterminisme génétique de la drépanocytose

Chez un individu malade, la modification **d'un seul nucléotide** dans la séquence du gène codant pour la chaîne beta de l'hémoglobine (A remplacé par T en position 17) entraîne la modification **d'un seul acide aminé** dans la séquence protéique de la chaîne bêta l'hémoglobine (Glu remplacé par Val en position 6).

Ces deux acides aminés n'ayant pas les mêmes propriétés chimiques, les caractéristiques de la protéine sont alors modifiées : les molécules drépanocytaires (HbS) **se collent** les unes aux autres et

forment des **fibres insolubles** ce qui déclenche la cascade de modifications caractéristique du phénotype de la drépanocytose.

Ainsi le **génotype** d'une personne détermine son **phénotype moléculaire** qui détermine son **phénotype cellulaire** lui-même déterminant son **phénotype macroscopique**.

Ces modifications dans la séquence des gènes étudiés sont apparues par **mutations**.

Ces mutations peuvent se produire au cours de la vie d'un individu mais le plus souvent elles sont héritées des parents et se transmettent de génération en génération : elles sont **héréditaires**. C'est pourquoi on dit que la drépanocytose est une **maladie génétique héréditaire**.

### 3. La transmission héréditaire de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie

- **monogénique** (déterminée par un seul gène, le gène codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine)
- **autosomale** (le gène concerné n'est pas situé sur la paire de chromosomes sexuels)
- **récessive** (il faut posséder 2 allèles mutés pour être malade, donc être homozygote pour l'allèle muté).

Les individus hétérozygotes ne développent aucun symptôme : ils sont dits **porteurs sains**.

Génotype	Phénotype
(A//A)	sain
(A//S)	Sain ( porteur sain)
(S//S)	malade

Rappelons qu'au cours de la reproduction sexuée, chaque parent a une probabilité de  $\frac{1}{2}$  de transmettre l'un ou l'autre de ses allèles de chaque gène à la génération suivante.

Ainsi, en connaissant le génotype des parents, on peut déterminer le risque pour un enfant à naître d'être malade, en réalisant un **tableau de fécondation**. Par exemple, un couple de porteurs sains a un risque de  $\frac{1}{4}$  (= **25%**) d'avoir un enfant malade.

Lorsqu'un couple présente un risque élevé de transmettre une maladie **grave** et **incurable** à sa descendance on peut lui proposer un **Diagnostic Pré-Implantatoire**. Le DPI consiste, au cours d'une procédure de Fécondation In Vitro à effectuer un dépistage génétique des embryons obtenus afin de ne pas réimplanter dans l'utérus maternel les embryons porteurs d'une anomalie génétique grave.

### B. La mucoviscidose

Par rapport à un individu sain, on constate dans le génotype d'un individu malade la délétion de 3 **nucléotides** dans la séquence du gène codant pour le canal CFTR. Cette mutation provoque la perte d'un **acide aminé** dans la structure de la protéine canal CFTR. La **protéine canal CFTR** ainsi modifiée ne s'implante pas dans la membrane des **cellules des bronches**. Ainsi, les ions chlorures ne sont plus **rejetés** dans la lumière des bronches, le **mucus** devient **visqueux** et encombre les voies respiratoires. Ceci provoque des **infections respiratoires chroniques** qui, à terme, détruisent le tissu pulmonaire.

### C. Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

Actuellement, on ne guérit pas de ces maladies mais on peut en limiter les symptômes en jouant sur l'environnement.

La recherche s'intéresse tout particulièrement à la **thérapie génique** qui repose sur l'utilisation d'un allèle fonctionnel qu'on introduit dans les cellules déficientes. Cette introduction repose sur l'utilisation de **vecteurs**.

**1. Dans le cas de la drépanocytose**, on a montré que certains facteurs environnementaux comme l'oxygénation, jouent un rôle important dans le déclenchement des symptômes. Ainsi, les traitements actuels visent à limiter l'impact de ces facteurs (bien aérer les locaux, faire attention à l'exercice physique, oxygénothérapie...).

Dans le cas de la drépanocytose, le principe de la **thérapie génique** est le suivant : des scientifiques insèrent un **allèle fonctionnel** (allèle de la chaîne bêta de l'hémoglobine non muté) dans les cellules de la moelle épinière à l'origine des globules rouges grâce à un virus rendu inoffensif. Ainsi les globules rouges produits à partir de ces cellules contiennent une hémoglobine normale. Ces études sont à l'état de recherches et se heurtent à des difficultés méthodologiques.

**2. Dans le cas de la mucoviscidose** la recherche de traitement est compliquée par l'existence d'une très grande diversité de **mutations** du gène CFTR, ayant des conséquences différentes sur la protéine canal CFTR. Les traitements actuels (kinésithérapie respiratoire, nébulisation d'antibiotiques, greffe des poumons...) visent à améliorer l'espérance de vie des malades, mais sans les guérir.

Deux pistes de recherche sont néanmoins porteuses d'espoir :

- **Les thérapies protéiques** utilisent des **molécules** qui interagissent avec la protéine CFTR pour la rendre fonctionnelle
- **La thérapie génique** vise à introduire un allèle normal du **gène** CFTR dans les cellules épithéliales des bronches, via un vecteur.

La thérapie génique est en cours d'évaluation dans l'espèce humaine. Elle est porteuse d'espoirs mais cette technique se heurte à de nombreuses difficultés.

Certains essais ont été couronnés de succès

Voir la vidéo dermatolyse bulleuse : <https://fr.euronews.com/2017/11/09/une-therapie-genique-qui-fait-des-miracles>.