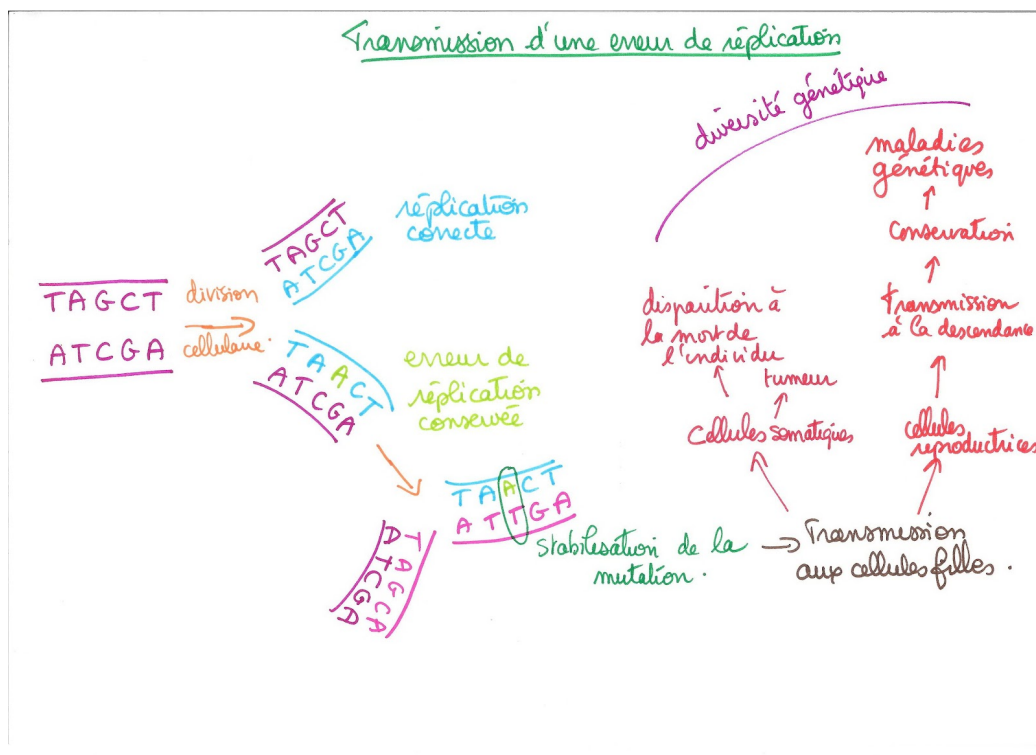


# Chapitre 11 : Mutations et santé

## I Les cellules touchées et origine des mutations

Si les cellules touchées par les mutations sont des cellules somatiques, alors dans ce cas les mutations ne seront pas héréditaires. Les conséquences peuvent être inexistantes. Le plus souvent, on observe un dysfonctionnement de l'organe dont les cellules ont été mutées. Les mutations peuvent être à l'origine d'un cancer.

Dans le cas où les mutations touchent des cellules germinales, celle-ci seront héréditaires. Les mutations peuvent être sans conséquences pour la descendance. Parfois les mutations peuvent être à l'origine d'un nouveau caractère. Celui-ci peut être, d'un point de vue évolutif, avantageux ou désavantageux et participera à la sélection naturelle et à l'évolution de l'espèce.



Si ce caractère est pathologique, on peut alors distinguer soit une expression des symptômes dès la naissance, soit une apparition tardive de ceux-ci. Si plusieurs organes sont touchés, on parlera de maladie systémique. Dans tous les cas, l'expression de la mutation se fera à trois échelles : moléculaire, cellulaire et macroscopique.

Une mutation est due à une erreur de réplication qui peut spontanée ou être provoquée par un agent mutagène.

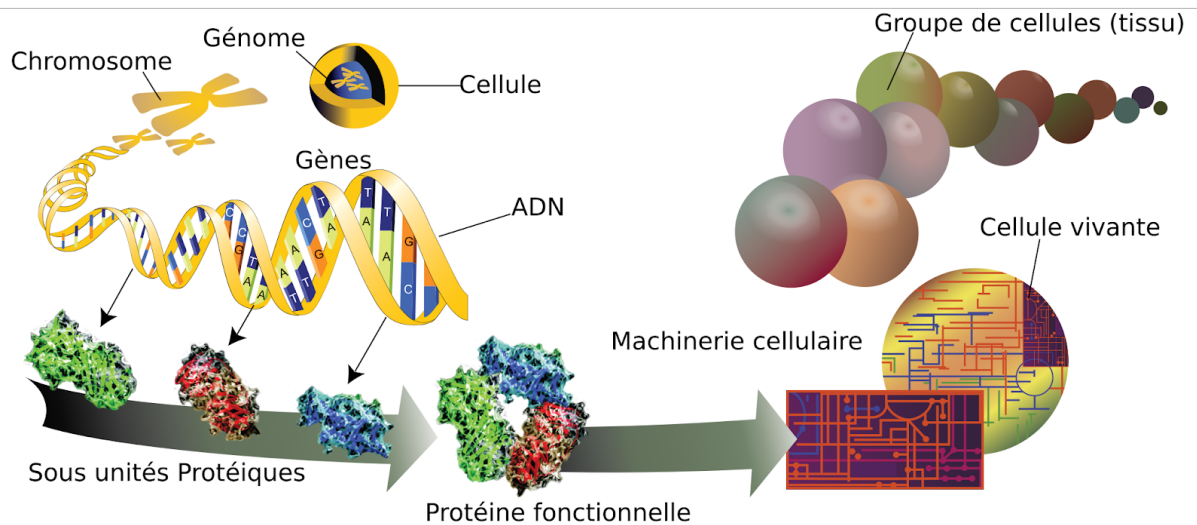
On observe trois catégories d'erreurs de réplication : les substitutions, les délétions et les insertions de nucléotides dans l'ADN répliqué.

Ces erreurs modifient le codage de l'ADN provoquant ainsi l'apparition après transcription et traduction, d'une protéine différente (échelle moléculaire).

Si la protéine n'est pas normalement fonctionnelle le fonctionnement de la cellule sera touché (échelle cellulaire).

De ce fait l'organe et l'organisme ne fonctionneront pas correctement (échelle macroscopique).

Du génome à la protéine :



## II Diagnostics

Pour diagnostiquer des maladies dues à des mutations, on procède à l'étude des arbres généalogiques ainsi qu'à une analyse génétique des individus concernés par le diagnostic.

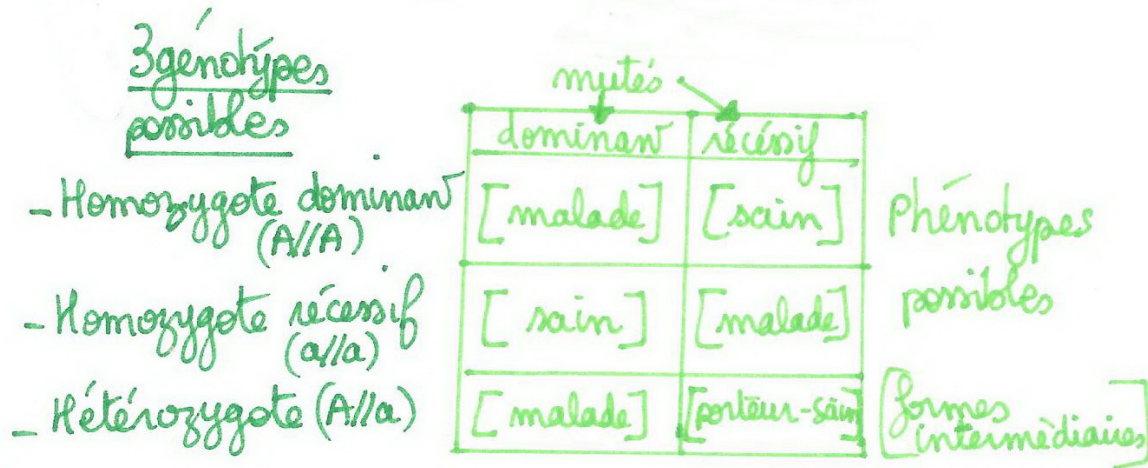
### A/ Analyse génétique

Si la maladie est due à un seul gène on parlera de maladie monogénique. Si elle est liée au sexe, c'est que le gène est porté par un gonosome X ou Y. Si la maladie est non liée au sexe c'est que le gène est porté par un autosome (chromosomes n°1 à 22). L'identification des différents allèles va permettre de déterminer les génotypes possibles des individus concernés par le diagnostic.

Si l'allèle muté responsable de la maladie présente un caractère récessif et que l'allèle normal est dominant, alors pour être malade un individu devra être homozygote récessif c'est-à-dire présenter deux allèles malades récessifs. Si l'individu est homozygote dominant il ne sera pas malade. S'il est hétérozygote, il sera porteur sain.

Si l'allèle muté responsable de la maladie présente un caractère dominant et que l'allèle normal est récessif, alors pour être malade un individu devra être homozygote dominant

c'est-à-dire présenter deux allèles malades dominants ou hétérozygote ( un allèle malade dominant et un allèle normal récessif). S'il est homozygote récessif, il ne sera pas malade. Il ne peut jamais être porteur sain?.



On peut observer dans certains cas d'hétérozygotie, des individus présentant une forme intermédiaires de la maladie. C'est le cas par exemple de la thalassémie drépanocytaire de type C. On appelle thalassémie toute maladie due à une mutation induisant une insuffisance de production d'Hémoglobine normale dite hémoglobine A. La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique. Cela signifie que la mutation affecte un autosome et que seuls les homozygotes mutés sont affectés par la maladie. La drépanocytose appelée également « anémie falciforme » est une maladie génétique qui résulte d'une mutation sur le gène codant pour l'hémoglobine. La drépanocytose la plus courante est due à la substitution d'un seul acide aminé sur la chaîne bêta de l'hémoglobine en raison d'un remplacement du glutamate au codon 6 par une valine donnant ainsi de l'hémoglobine S qui dans certaines conditions (diminution de la concentration en O<sub>2</sub> du sang) polymérise et déforme les globules rouges qui prennent alors une forme de faucille et ne se déforment pas pour passer dans les vaisseaux sanguins de petite taille. Cette anomalie est susceptible d'induire trois grandes catégories de manifestations cliniques : des crises vasculaires, une prédisposition aux infections bactériennes et une anémie liée à une destruction rapide des globules rouges déformés (durée de vie de 20 jours au lieu de 120). Dans le cas d'une mutation induisant une hémoglobine C (substitution du glutamate au codon 6 par une lysine), les hétérozygotes expriment les deux allèles car l'allèle muté est en réalité codominant (l'allèle normal et l'allèle muté s'expriment tous les deux). L'individu hétérozygote, même s'il présente les deux formes d'hémoglobine, est généralement dépourvu de symptômes et est qualifié de porteur sain. Cependant cette forme confère à l'individu une certaine résistance au paludisme dû à un parasite le Plasmodium falciparum. Aussi la mutation est-elle fréquemment rencontrée dans les régions de prévalence du paludisme car elle confère un avantage sélectif.

## B/ Analyse des arbres généalogiques

Ainsi dans une famille l'étude de l'arbre généalogique associé à la connaissance des allèles existants et de leur état de dominance ou récessivité, permet d'établir un pronostic prénatal (prédire si oui ou non l'enfant sera malade). Si le génotype des parents est connu, il est possible de réaliser un tableau de croisement permettant de déterminer le risque pour le futur enfant d'être soit malade soit porteur sain soit sain.

Principe du tableau de croisement et de la détermination d'un risque:

Les points d'interrogation représentent les allèles d'un gène. Dans le tableau de croisement on positionne les gamètes que le père peut produire et les gamètes que la mère peut produire. Le croisement d'une colonne et d'une ligne donne le génotype d'un fœtus. Il suffit de compter le nombre de fœtus totaux et de compter le nombre d'exemplaires de chaque catégorie de phénotypes et cela permet de définir un risque sous forme de fraction.

$\sigma$	$\frac{1}{2}$	$(\frac{1}{2})$	$(\frac{1}{2})$
$\frac{1}{2}$	$(\frac{1}{2})$	$(\frac{1}{2} // \frac{1}{2})$	$(\frac{1}{2} // \frac{1}{2})$
$(\frac{1}{2})$	$(\frac{1}{2} // \frac{1}{2})$	$(\frac{1}{2} // \frac{1}{2})$	

risque =  $\frac{\text{nombre}}{4}$

Dans le cas où le génotype des parents est indéterminé le risque pour l'enfant d'être malade résulte de la combinaison du risque des parents d'être hétérozygote au risque pour l'enfant d'être malade dans ce cas.

Exemple de la mucoviscidose :

La mucoviscidose est une maladie liée principalement à une mutation du gène CFTR au niveau du codon 508 (mutation  $\Delta F508$ ) sur le chromosome 7 entraînant une altération de la protéine CFTR jouant le rôle d'un canal ionique perméable au chlore et dont la fonction est

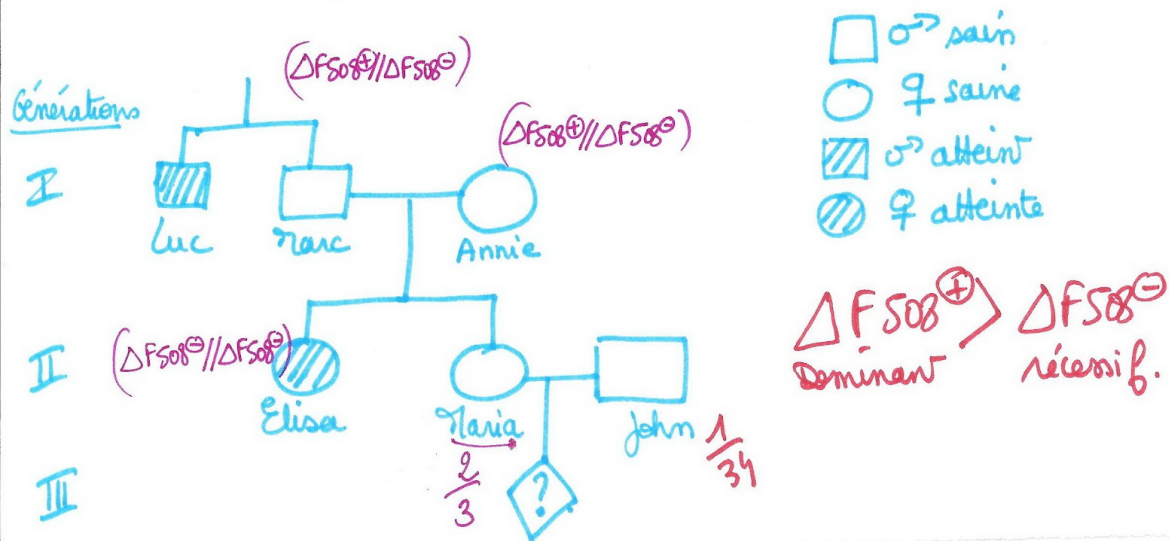
de réguler le transport de celui-ci à travers les membranes cellulaires. La présence d'une protéine mutée provoque un dysfonctionnement du transport des ions chlorés à l'origine d'une augmentation de la viscosité du mucus et son accumulation dans les voies respiratoires et digestives. La maladie touche de nombreux organes mais les atteintes respiratoires sont prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. On sait que la probabilité pour un individu pris au hasard dans la population d'être hétérozygote est de 1/34. Ainsi pour un couple dont on ne connaît pas le génotype, la probabilité pour que les deux individus soient tous deux hétérozygotes est de  $1/34 \times 1/34 = 1/1156$ . Dans le cas où ces deux individus seraient effectivement hétérozygotes, en raison de la récessivité de l'allèle muté, leur enfant aura 1 risque sur 4 d'être homozygote récessif malade, 2/4 risques d'être hétérozygotes, et une chance sur quatre d'être homozygote dominant non malade.

Tableau de croisement d'un couple hétérozygote pour la mucoviscidose :

		$(\Delta F_{508}^+ // \Delta F_{508}^-)$		
		$(\Delta F_{508}^+)$	$(\Delta F_{508}^-)$	
Annie	Flac			
$(\Delta F_{508}^+ // \Delta F_{508}^-)$	$(\Delta F_{508}^+)$	$(\Delta F_{508}^+ // \Delta F_{508}^+)$	$(\Delta F_{508}^+ // \Delta F_{508}^-)$	1/4 Homozygote Dominant Sain
	$(\Delta F_{508}^-)$	$(\Delta F_{508}^+ // \Delta F_{508}^-)$	$(\Delta F_{508}^- // \Delta F_{508}^-)$	2/4 Hétérozygotes (porteurs sains)
				1/4 Homozygote Récessif Malade

En connaissant le génotype des individus d'une famille il est possible d'établir un pronostic pour un fœtus comme par exemple pour celui de Maria et John sur le document suivant :

## La mucoviscidose et les risques de transmission



Risque d'être tous deux hétérozygotes =  $\frac{2}{3} \times \frac{1}{34}$   
(Maria et John)

Risque pour le fœtus d'être atteint de mucoviscidose

$$\left( \frac{2}{3} \times \frac{1}{34} \right) \times \frac{1}{4} = \frac{1}{204}$$

Maria a une sœur malade. Ses parents sont donc forcément hétérozygotes chacun. Maria n'est pas malade : donc dans le tableau de croisement de ses parents, Maria n'étant pas malade, elle fait partie des 3 possibilités de génotypes non malades : elle est donc soit hétérozygote soit homozygote non malade. Pour calculer son risque d'avoir un enfant malade il faut considérer qu'elle est non malade mais porteuse saine : elle a donc 2 possibilités sur 3 de l'être ( cf tableau de croisement ci-avant). Son conjoint John est pris au hasard dans la population, il a donc un risque d'être porteur sain de  $1/34$ . Leur risque d'être hétérozygote en même temps est donc de  $2/3 \times 1/34$ . S'ils sont tous deux porteurs sains, leur probabilité d'avoir un enfant malade est de  $1/4$ . Donc au final, puisqu'on ne connaît pas les génotypes de Maria et de John, on ne peut qu'émettre une probabilité pour eux d'avoir un enfant malade qui est le résultat de la probabilité qu'ils soient tous deux porteurs sains en même temps et que leurs gamètes produisent un fœtus homozygote malade soit  $2/3 \times 1/34 \times 1/4 = 1/204$  ?

Pour un enfant à naître dans un couple pris au hasard dans la population la probabilité qu'il soit homozygote récessif malade sera de  $1/1156 \times 1/4 = 1/4624$ .

Risque pour un couple pris au hasard dans la population d'avoir un enfant malade :

$$\frac{1}{34} \times \frac{1}{34} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{4624}$$

risque du couple d'être hétérozygote

risque pour l'enfant d'être malade dans le cas de parents hétérozygotes

### III Traitements

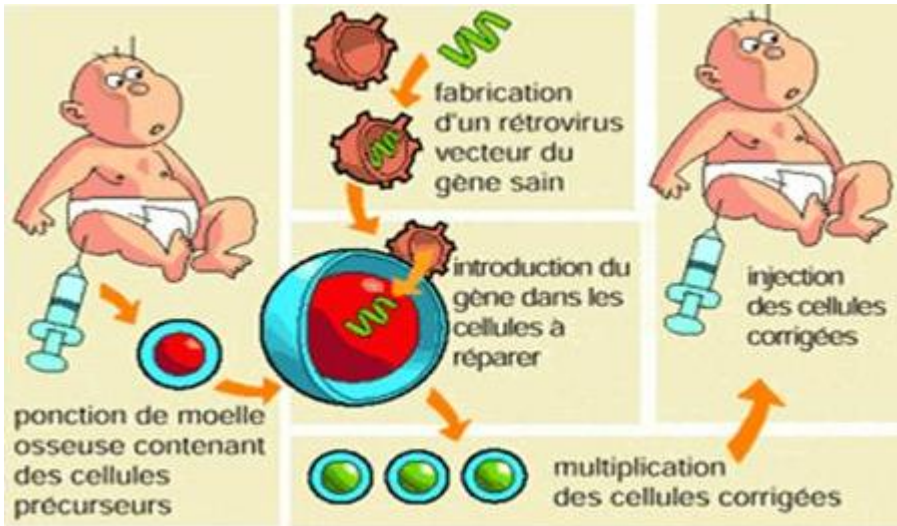
Concernant les traitements on distingue les soins palliatifs et les soins curatifs.

Les soins palliatifs consistent à soigner les symptômes de la maladie. Cela peut se faire selon les maladies traitées grâce à des greffes, à l'injection des protéines déficitaires chez le patient, des actes de kinésithérapie, ou encore l'usage d'antibiotiques dans le cas d'un système immunitaire fragilisé.

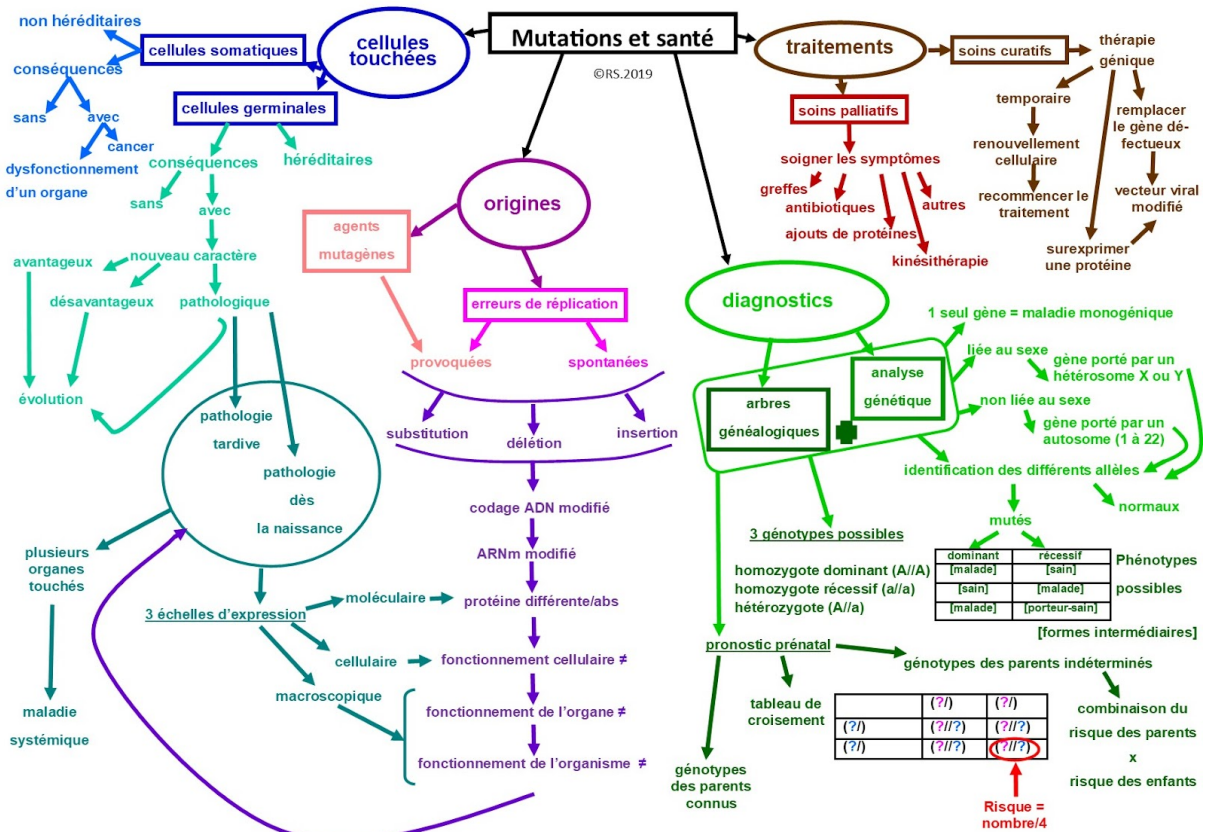
Les soins curatifs consistent à soigner la cause et non les symptômes de la maladie. Ils consistent principalement en une thérapie génique, c'est à dire un protocole de soin faisant intervenir le génie génétique. Cette thérapie peut être temporaire quand elle ne concerne qu'un simple renouvellement cellulaire au niveau de l'organe touché. Il y a alors nécessité de recommencer régulièrement le traitement. Pour un traitement à plus long terme il faut modifier durablement l'information portée par l'ADN : il faut donc modifier les cellules souches à l'origine de la production des cellules des organes touchés.

Dans les deux cas on fait appel à un vecteur viral modifié : ce vecteur viral va être modifié pour porter dans son matériel génétique le gène à transférer chez le patient. Le virus en intégrant son génome à celui de la cellule hôte, va en modifier son matériel génétique. On peut ainsi remplacer un gène défectueux ou encore faire surexprimer une protéine.

Thérapie génique :



Carte Mentale :





<https://www.kartable.fr/ressources/svt/cours/mutations-et-sante/51151>