

Pour protéger leur peau très fragile, les **enfants de la Lune** fuient le soleil à tout prix et ne sortent que la nuit. Cette **maladie rare** concerne une naissance sur un million (on recense 91 jeunes patients en France). Son nom scientifique, **Xeroderma pigmentosum**, signifie en latin "derme sec et pigmenté". Cette maladie se manifeste par une très grande sensibilité aux rayons UV et par l'apparition de taches brunes sur la peau du fait d'une mortalité cellulaire importante. Par ailleurs, le risque de développer un cancer de la peau y est 4000 fois plus élevé que dans la population générale. Il n'existe à ce jour aucun traitement et le moyen le plus efficace d'aider les patients est la photoprotection : aucune parcelle de la peau ne doit être exposée à la lumière et il existe une combinaison intégrale développée par l'Agence spatiale européenne (ESA) permettant de sortir en journée.

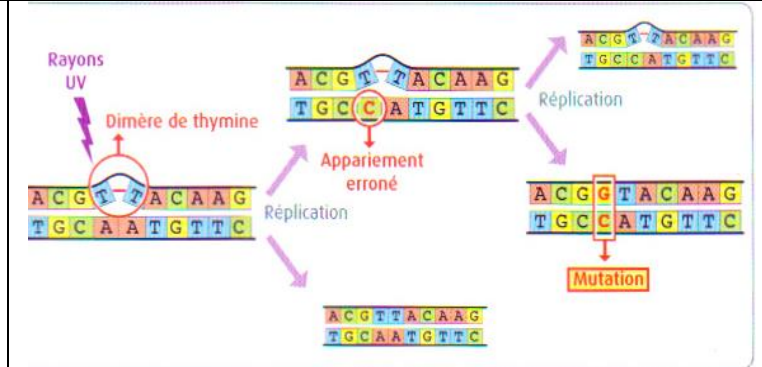
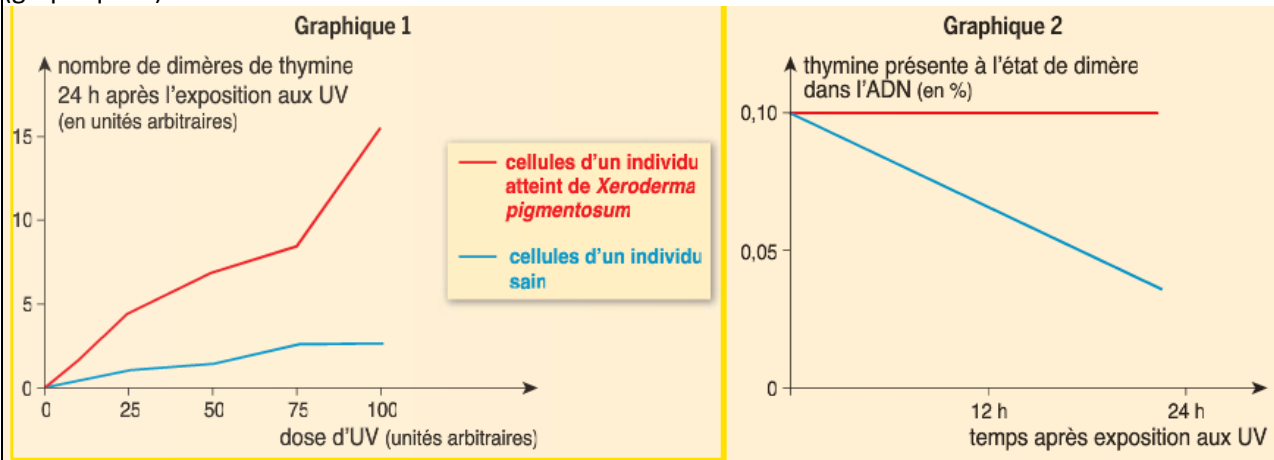


On cherche à comprendre l'origine et le mécanisme de cette maladie, afin de mettre en évidence des systèmes de réparation de l'ADN.

DOCUMENTS RESSOURCES

Mutations de l'ADN et dose d'UV

Des cellules non exposées aux UV sont prélevées chez des individus sains et des individus atteints de *Xeroderma* puis soumises à différentes doses d'UV. Le nombre de dimères de thymine dans les cellules est alors déterminé (graphique 1) ainsi que l'évolution du % de dimères dans les cellules au cours du temps (graphique 2).



L'action des rayons UV sur la molécule d'ADN. Les UV provoquent la formation de liaisons entre deux thymines adjacentes. Ces dimères de thymine déforment la double hélice et stoppent la plupart des ADN polymérases lors de la réplication, induisant la mort de la cellule. Certaines ADN polymérases parviennent toutefois à les franchir, mais elles commettent souvent des erreurs d'appariement.

PROPOSER UNE DEMARCHE EXPERIMENTALE

ETAPE 1 : Elaborer une stratégie pour répondre à une situation problème

À l'aide des documents ressources, proposez une démarche de résolution pour identifier l'origine et les mécanismes impliqués dans cette maladie.



APPELEZ LE PROFESSEUR POUR VERIFICATION A L'ORAL

Proposer une démarche de résolution

Ce que je fais ? / Comment je fais ? / Ce que j'attends

UTILISER DES TECHNIQUES : Logiciel Anagène de visualisation des séquences d'ADN, d'ARN et de protéines

ETAPE 2 : Mettre en œuvre un protocole de résolution pour obtenir des résultats exploitables

Utilisez le **logiciel LibMol** pour mettre en évidence la dénaturation de la molécule d'ADN altérée par les UV et le complexe formé par l'enzyme de réparation et la molécule d'ADN altérée

Exploitez les **documents 1 et 2 associés à cette activité** pour comprendre le rôle des protéines réparatrices (ou enzymes de réparation)

Utilisez les **fonctionnalités du logiciel GenieGen2** pour comparer les séquences nucléotidiques des allèles du gène XPA (allèle normal : XPA norm et allèle muté : XPA mut2)

Matériel à disposition

logiciel de visualisation de molécule (LIBMOL)

Exploiter les documents 1 et 2 associés

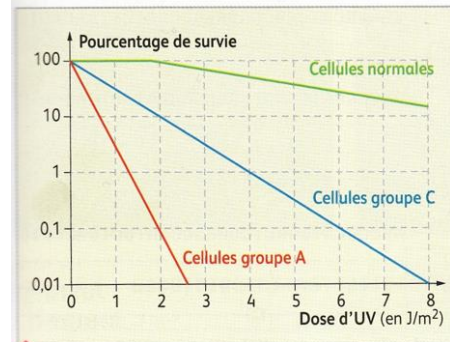
Utiliser un logiciel de banque de données (GENIEGEN 2)



DOCUMENTS

Document 1- origine de la sensibilité aux UV chez plusieurs patients atteints de Xeroderma pigmentosum

Des tests de résistance aux UV ont été réalisés sur des cellules de plusieurs patients atteints de *Xeroderma pigmentosum*. Des groupes ont ainsi été créés en fonction de la sensibilité de leurs cellules aux UV.



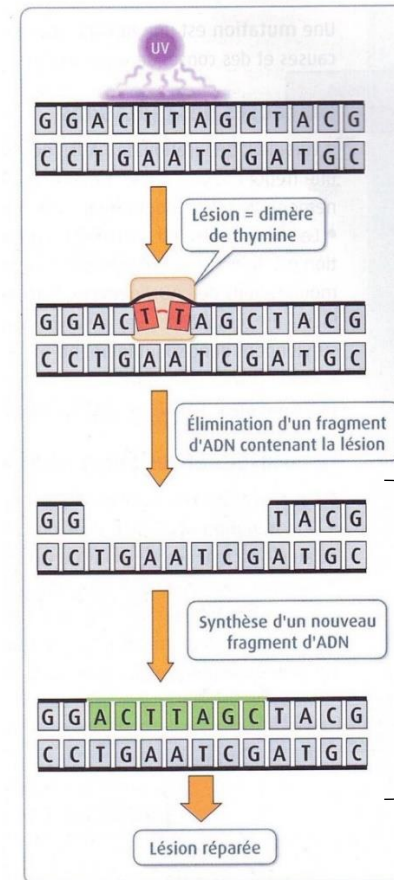
Survie des cellules en fonction de la dose d'UV reçue.

Afin d'identifier l'origine de cette sensibilité, des expériences de transgénèse ont été effectuées dans ces cellules avec les gènes *Xpa* ou *Xpc* susceptibles de coder pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN.

| Groupe de la cellule | Gène ajouté par transgénèse | Sensibilité des cellules aux UV |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Groupe A | <i>Xpa</i> | Identique aux cellules normales |
| Groupe A | <i>Xpc</i> | Très élevée |
| Groupe C | <i>Xpc</i> | Identique aux cellules normales |
| Groupe C | <i>Xpa</i> | Élevée |

Quelques résultats d'expériences de transgénèse sur des cellules sensibles aux UV.

Document 2- mode d'action des protéines réparatrices



Action des protéines réparatrices comme XPA et XPC qui sont appelées des endonucléases.

COMMUNIQUER SES OBSERVATIONS



ETAPE 3 : Présenter les résultats pour les communiquer

Présenter les résultats obtenus suite à la mise en œuvre du protocole dans un **tableau à double entrée** comparant un individu sain et un individu atteint de la maladie Xeroderma Pigmentosum en fonction du génotype et des échelles de phénotype.

Construire un tableau à double entrée pour présenter les résultats

Relever les différences au niveau des séquences nucléotidiques du gène XPA, des séquences d'acides aminés de la protéine XPA, du nombre de cellules réparées après une exposition aux UV et de symptômes au niveau de la peau entre une personne saine et une personne atteinte



ETAPE 4 : Exploiter les résultats obtenus pour répondre au problème

Rédiger une conclusion synthétique répondant à la problématique donnée en introduction et expliquant l'origine de la maladie rare des enfants de la lune ou Xeroderma Pigmentosum

Adopter une démarche explicative

- exploiter l'ensemble des résultats (= je vois) ;
- intégrer des notions (issues des ressources et de la mise en situation) (= je sais) ;
- construire une réponse au problème posé explicative et cohérente intégrant les résultats (= je conclus).

POUR VOTRE INFORMATION

La thérapie génique : un espoir pour les enfants de la lune ?

Malheureusement, il n'existe aucun traitement, seules des mesures de prévention permettent de réduire les risques et la gravité des cancers de la peau.

Mesures de précaution. Pour éviter ces cancers de la peau les enfants de la lune utilisent des écrans solaires en grande quantité, soit un tube de crème par jour. Depuis juin 2007, quarante tubes sont remboursés par l'Assurance maladie, les autres restant à la charge des parents.

Et la recherche ? Le seul espoir réside dans la thérapie génique. Le principe consiste à remplacer le gène lésé par un autre sain. Mais cette technique est difficile à mettre au point car il faut pouvoir reproduire des cellules de peau, les modifier génétiquement et les greffer sur les malades sans qu'il y ait de rejet.

Cette technique a été testée avec succès sur les souris mais pour le moment aucun essai n'est prévu sur l'être humain.

Vidéo : les enfants de la Lune