

## TP4 - L'analyse prédictive des maladies: exemple de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique qui touche principalement les voies respiratoires. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans les pays occidentaux alors qu'elle est rare en Afrique et en Asie. Deux millions de français sont porteurs sains d'un allèle responsable de la maladie. 1 naissance sur 7000 en Languedoc Roussillon.

Dans le cas de l'espèce humaine, l'étude de la transmission des allèles repose sur des analyses généalogiques familiales mais aussi des données issues des techniques modernes de l'exploitation de l'ADN : séquençage, PCR, analyses biostatistiques. **On cherche à comprendre comment l'exploitation des informations génétique et généalogiques permet-elle de prédire ou suivre la transmission des allèles.**

**Matériel :** PC, logiciel Anagène2 et fichier sequence **Famille CFTR.edi**

### RAISONNER

- **Exploiter l'arbre généalogique proposé + doc2 pour déterminer le mode de transmission de la mucoviscidose** et déterminer si l'allèle m est dominant ou récessif par rapport à l'allèle N.

- Dans la famille où la mucoviscidose est présente, les scientifiques ont procédé au séquençage du gène des membres de la famille afin de dépister d'éventuelles mutations et de prévoir les risques encourus. **Exploiter Anagène pour préciser l'origine de la mucoviscidose dans la famille et rendre compte de vos résultats par un mode de communication approprié**

- **Estimer le risque pour le fœtus à naître III-1 d'être atteint de la maladie et proposer une solution pour lever le doute** à l'aide du doc 4. On estimera qu'1 personne sur 27 environ est porteuse d'une mutation sans être atteinte.



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. Ce calcul du risque prend en compte :

- La probabilité qu'un individu soit hétérozygote pour une mutation dans un gène donné ; cette probabilité dépend de l'existence ou non d'un antécédent familial
- Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive autosomique. Ce risque est égal à :

**La probabilité que la mère porte l'allèle récessif x la probabilité que le père porte l'allèle récessif x la probabilité que le fœtus soit atteint (homozygote récessif).**

- La mucoviscidose est une maladie *monogénique, autosomique, récessive*. **Définir les termes en italiques**

### UTILISER DES TECHNIQUES: Utiliser un logiciel de traitement de l'information ANAGENE

- Ouvrir **Anagène 2** et charger le fichier **Famille CFTR.edi** (*emplacement précisé en TP*).

Seul le brin non-codant (c'est-à-dire le brin qui ne sert pas de modèle à l'ARN polymérase) de chaque allèle est représenté.

- **Comparer** les séquences nucléiques du gène normal CFTR-cds.Adn (séqu de référence) à celles d'allèles mutés CFTR-R553X.Adn et CFTR-DeltaF508.Adn pour repérer les différences dans les séquences (*choisir alignement avec discontinuité*) → indiquer le(s) type (s) de mutation(s) qui différencie(nt) les allèles morbides par rapport à l'allèle témoin

- Effectuer les **comparaisons** pertinentes nécessaires pour rendre compte des génotypes des membres de la famille étudiée (Père = 1-1, Mère....Fils 1 = II-1...)

- **Convertir** les 2 allèles mutés en séquence peptidique (*choisir traiter- convertir les séquences -séquence peptidique -traduction simple*) PUIS **comparer** la séquence primaire de la protéine CFTR normale à celles des protéines issues de l'expression des allèles mutés pour rendre compte des conséquences peptidiques des mutations → expliquer pourquoi les mutations peuvent être de classe I et II

**■ Appelez le professeur pour vérification**

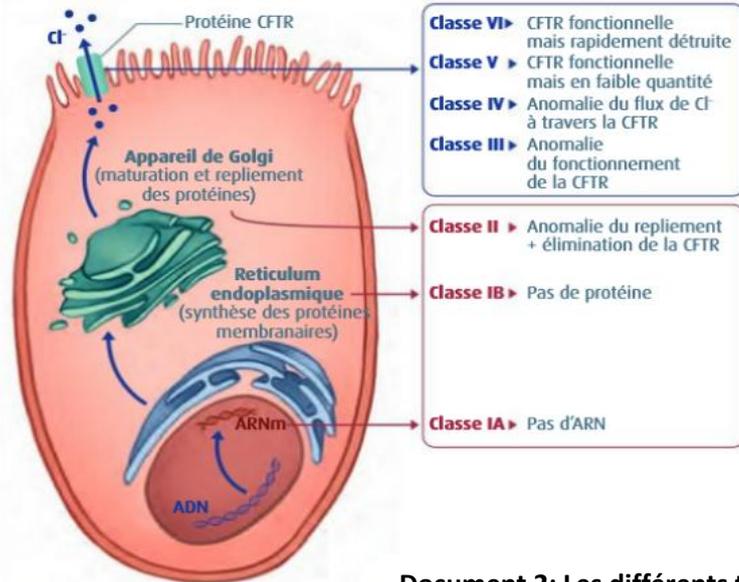
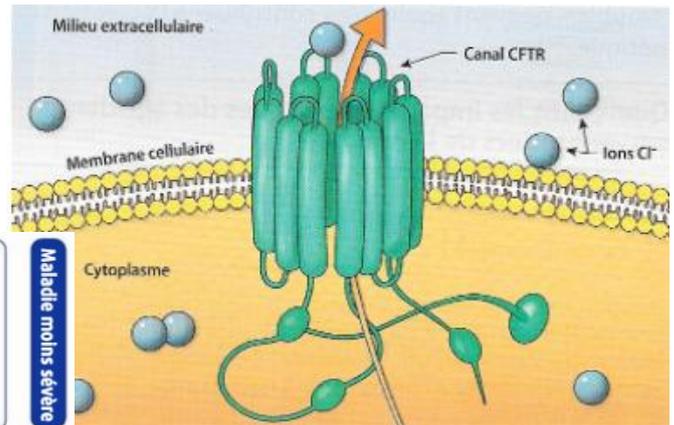
- **Présenter vos résultats** de la manière la plus judicieuse possible



## Ressources

### Document 1: La mucoviscidose, une maladie et plusieurs mutants

La mucoviscidose est due à une **mutation du gène CFTR**, codant un **canal de la membrane plasmique** des cellules épithéliales laissant passer des **ions chlorures Cl<sup>-</sup>**. Elle se traduit principalement par des atteintes pulmonaires et digestives. On connaît plus de **2000 mutations** différentes du gène, **classées en 5 catégories**. Les mutations des classes I,II,III sont dites sévères, celles des classes IV, V peu sévères.



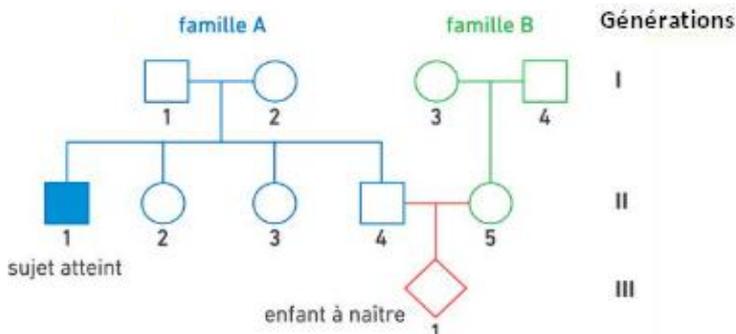
- Classe VI** ▶ CFTR fonctionnelle mais rapidement détruite
- Classe V** ▶ CFTR fonctionnelle mais en faible quantité
- Classe IV** ▶ Anomalie du flux de Cl<sup>-</sup> à travers la CFTR
- Classe III** ▶ Anomalie du fonctionnement de la CFTR
- Classe II** ▶ Anomalie du repliement + élimination de la CFTR
- Classe IB** ▶ Pas de protéine
- Classe IA** ▶ Pas d'ARN

Maladie moins sévère  
Maladie plus sévère

### Document 2: Les différents types de transmission des maladies monogéniques

Type de transmission	Caractéristiques et exemples					
	Caractéristiques des arbres généalogiques	Exemple de maladie	Gène impliqué (chromosome porteur du gène)	Fonction de la protéine	Symptômes	Fréquence de la maladie à la naissance
<b>Autosomique récessif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autant de filles que de garçons touchés</li> <li>• Pas de malade à toutes les générations</li> </ul>	Phénylcétonurie	PAH (Chr. 12)	Transformation de la phénylalanine en tyrosine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accumulation de la phénylalanine</li> <li>• Troubles cérébraux</li> </ul>	1/16 000
<b>Autosomique dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autant de filles que de garçons touchés</li> <li>• Un des parents du malade est atteint</li> </ul>	Maladie de Huntington	HTT (Chr. 4)	Transport et expression d'un facteur impliqué dans la survie des neurones	Troubles moteurs, comportementaux et cognitifs	1/10 000
<b>Gonosomale (liée à l'X) récessive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garçons plus touchés que les filles</li> <li>• Pas de malade à toutes les générations</li> </ul>	Hémophilie A	F8 (Chr. X)	Coagulation du sang	Hémorragies spontanées ou prolongées	♂ 1/5 000 ♀ très rare
<b>Gonosomale (liée à l'X) dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les deux sexes sont touchés</li> <li>• Pas de transmission père/fils</li> <li>• Malades à toutes les générations (si compatible avec la reproduction)</li> </ul>	Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X	PHEX (Chr. X)	Rôle dans la minéralisation osseuse	Déformations osseuses, petite taille	1/20 000

### Document 3 : Une analyse généalogique pour évaluer un risque



Dans un première approche, on considère que la mucoviscidose de la famille est due à un gène présent en deux exemplaires. On considère "N" comme l'allèle sain et "m" comme l'allèle malade.

## Document 4: La bio-informatique ou l'exploitation du « big-data » de la génétique

D'après SVT Spécialité terminale Bordas 2020

Aujourd'hui la stratégie d'étude du gène (le **séquençage**) est bien codifiée. Devant un tableau clinique de suspicion de mucoviscidose, la première étape, la plus simple, est de **rechercher la présence de mutations fréquentes**.

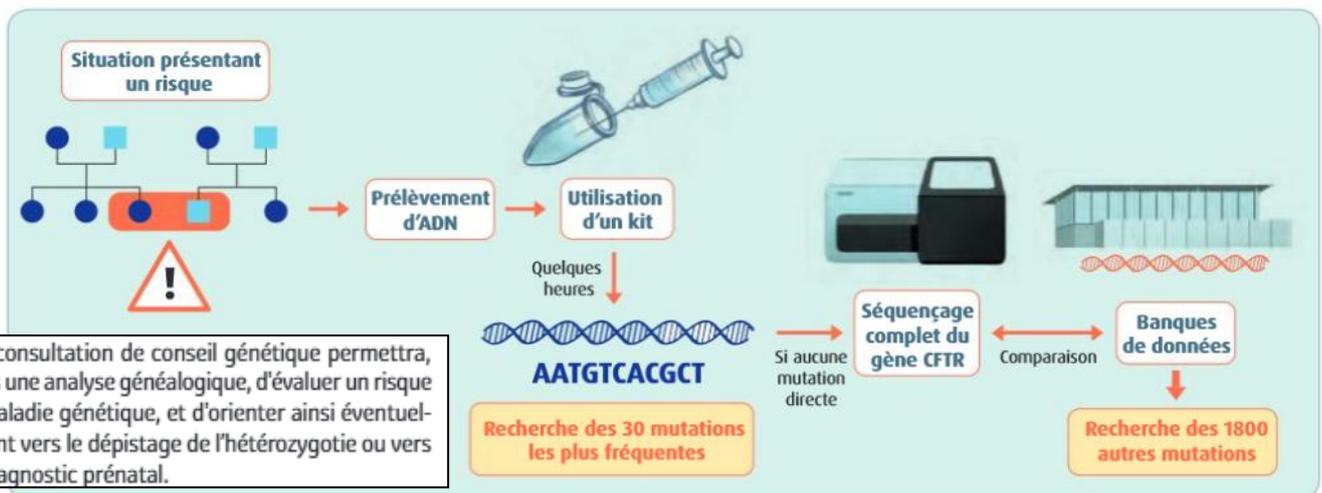
Pour ce faire, il existe aujourd'hui de nombreux kits qui permettent de dépister en quelques heures une trentaine de mutations du gène, mutations qui sont les plus fréquemment rencontrées dans le monde. L'étude de ces 30 mutations permet, dans 60 % des cas, d'**établir le génotype** du patient. Les deux mutations sont alors identifiées ; elles sont soit identiques et le patient est **homozygote** pour la mutation considérée, soit différentes et le patient est dit **hétérozygote** composite.

Ainsi, la banque de données « CFTR France » contient les données issues de 5151 malades et des 852 allèles dont ils sont porteurs. Cette banque associe à chacun des allèles les troubles qu'il provoque chez le patient, car les différents allèles mutés n'ont en effet pas tous des conséquences aussi sévères, ce qui rend complexe l'établissement des diagnostics.

Paire de mutations	Fréquence
Δ F508 - Δ F508 (homozygote)	50 %
Δ F508 – autre mutation (hétérozygote composite)	40 %
autre mutation - autre mutation	10 %

Code Allèle	Fréquence	Effets
F508del	69,74 %	Mucoviscidose
G542X	2,54 %	Mucoviscidose
G551D	2,10 %	Mucoviscidose
N1303K	1,58 %	Mucoviscidose
R117H	1,31 %	Variés
W1282X	1,22 %	Mucoviscidose
621+1G → T	0,93 %	Mucoviscidose
R553X	0,93 %	Mucoviscidose
1717-1G → A	0,86 %	Mucoviscidose
3849+10kbC → T	0,82 %	Mucoviscidose
R1162X	0,46 %	Mucoviscidose
D1152H	0,40 %	Variés

**B** Des données issues de la banque « CFTR 2 » (89 052 patients et 412 allèles référencés).



## Document 5: Les enjeux et limites de l'utilisation des bases de données informatisées.

