

La **mucoviscidose** est classiquement considérée comme la plus fréquente des maladies génétiques graves de l'enfant dans les populations d'Europe du nord ouest et d'Amérique du nord. Chaque année, 200 enfants naissent en France avec cette maladie, ce qui représente environ **une naissance sur 4 500**. Il existe cependant de fortes disparités régionales : Ainsi en Bretagne*, la fréquence est plus élevée (1 naissance sur 3 000) et on estime que dans cette région **1 personne sur 27** environ est porteuse d'une mutation sans être atteinte. Les porteurs sains seraient 2 millions en France.

*1 naissance sur 7 000 en Languedoc-Roussillon

On cherche expliquer l'origine de la mucoviscidose dans cette famille et à évaluer le risque d'être atteint pour un enfant à naître.

DOCUMENTS RESSOURCE

Document 1 : La mucoviscidose affecte trois fonctions :

- **respiratoire** : accumulation d'un mucus abondant et épais dans les bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires qui piège les bactéries (*Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*) et qui provoque des infections détruisant les poumons ;
- **digestive** : obstruction des canaux pancréatiques empêchant la libération des enzymes digestives dans l'intestin ;
- **reproductive** : infertilité due à l'obstruction des canaux déférents* chez l'homme.

*canaux qui conduisent les spermatozoïdes des testicules jusqu'aux vésicules séminales.

Document 2 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

La mucoviscidose est une maladie due à des mutations du gène responsable de la synthèse d'une protéine membranaire, la **protéine CFTR** (1 480 acides aminés). La protéine forme un canal ionique qui assure une sortie d'**ions chlorures (Cl⁻)** vers le milieu extracellulaire.

En surface des divers épithéliums cités – c'est le cas du tissu pulmonaire-, on trouve un mucus, mélange de molécules de nature glucidique et d'eau et la teneur en eau élevée de ce mucus lui confère une fluidité importante. À l'inverse, l'altération de la protéine interdit le passage des ions Cl⁻ ce qui provoque un déséquilibre ionique de part et d'autre de la membrane. Ce déséquilibre s'accompagne d'une déshydratation responsable de l'épaississement du mucus.

On connaît aujourd'hui, grâce à la collaboration internationale de chercheurs, plus de **2 000 mutations de ce gène**. La sévérité de la maladie dépend de la mutation portée par le patient. Et c'est ainsi que l'on distingue **différentes classes d'anomalies** (cf. ci-contre).

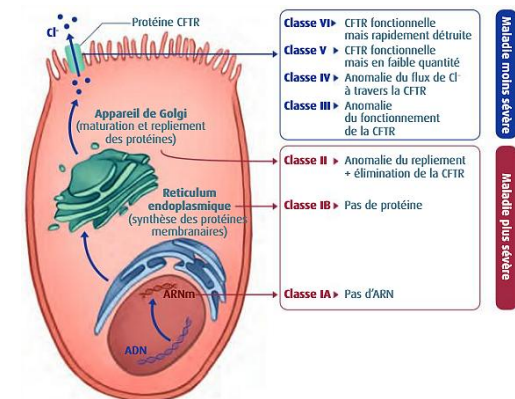
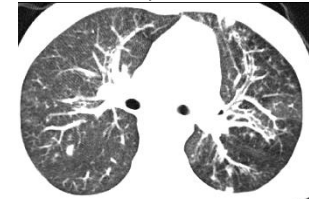
Document 3 : Fréquences d'apparition de mutations

Aujourd'hui la stratégie d'étude par **séquençage du gène** responsable de la maladie 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.

Après des milliers de séquençages, l'exploitation des données informatisées a permis d'identifier le lien entre plusieurs mutations du gène à l'origine du dérèglement de la protéine CFTR.

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

Image radiologique des poumons montrant une obstruction des bronches par le mucus chez un patient



Maladie moins sévère

Maladie plus sévère

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
G621+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

**UTILISER DES TECHNIQUES** : Utiliser un logiciel de traitement de l'information (**ANAGÈNE**)

Dans une famille où la mucoviscidose est présente, les scientifiques ont procédé au **séquençage** du gène des membres de cette famille afin de dépister d'éventuelles mutations et de prévoir les risques encourus.

Ouvrir le logiciel ANAGÈNE2 et **télécharger** le fichier : **Famille-CFTR.edi**

**ÉTAPE A-2 : METTRE EN ŒUVRE LE PROTOCOLE POUR OBTENIR DES RÉSULTATS EXPLOITABLES**

1. **Comparer** les séquences nucléiques du gène normal CFTR-cds.Adn (séquence de référence) à celles d'allèles mutés CFTR-R553X.Adn et CFTR-DeltaF508.Adn pour **repérer** les différences dans les séquences (*choisir comparaison des séquences – alignement avec discontinuité*).
2. **Étudier** les séquences nucléiques des allèles de chacun des membres de cette famille pour connaître leur génotype. (Père = I-1 ; Mère = I-2 ; Fils 1 = II-1 ; Fils 2 = II-2).
3. **Comparer** la séquence primaire de la protéine CFTR normale à celles des protéines issues de l'expression des gènes mutés. (*Traiter – convertir les séquences – séquence peptidique – traduction simple*).

APPELER LE PROFESSEUR POUR VÉRIFICATION

ÉTAPE B-1 : PRÉSENTER ET TRAITER LES RÉSULTATS POUR LES COMMUNIQUER

4. **Présenter** les résultats de la manière la plus judicieuse possible pour qu'ils apportent les informations nécessaires à la résolution du problème.

**RAISONNER** : Analyse génétique à partir d'un arbre généalogique

Une consultation de conseil génétique permettra, après une analyse généalogique, d'évaluer un risque* de maladie génétique, et d'orienter ainsi éventuellement vers le **dépistage de l'hétérozygotie** ou vers un **diagnostic prénatal**.

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 :

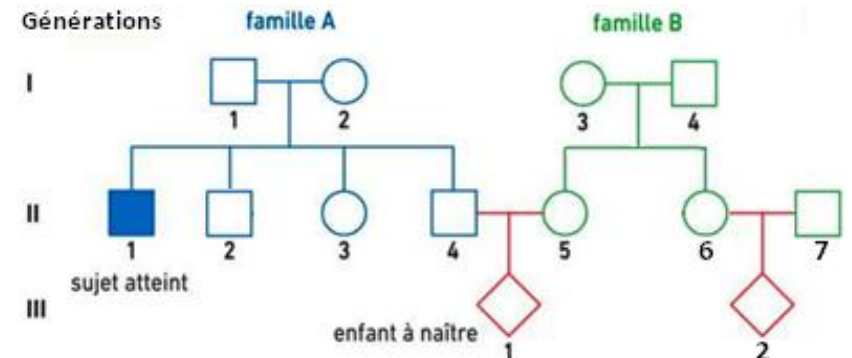
- La probabilité qu'un individu soit **hétérozygote** pour une mutation dans un gène donné ; cette probabilité dépend de l'existence ou non d'un **antécédent familial** ;
- Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une **maladie récessive autosomique**. Ce risque est égal à :

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 homozygote récessif

On étudie ici la descendance de deux familles dont un des membres est atteint par la mucoviscidose. Soit **N**, l'allèle normal qui permet la synthèse d'une protéine CFTR fonctionnelle, et **m** l'allèle muté qui entraîne la synthèse d'une protéine non fonctionnelle (*voir document 3*).

1. **Écrire le génotype de l'enfant II-1 et des ses parents I-1 et I-2.**
2. **Quelle était la probabilité pour que l'enfant II-1 ait été atteint de mucoviscidose**
3. **Quelle est la probabilité pour que l'enfant II-4 soit hétérozygote ?**
4. **Calculer le risque que l'enfant III-1 soit atteint.**
5. **Calculer le risque que l'enfant III-2 soit atteint.**
6. La mucoviscidose est une maladie *monogénique, autosomique, récessive*. **Définir les termes en italiques.**

Lecture de l'arbre : par convention, les hommes sont représentés par des carrés, les femmes par des ronds. Les formes pour les individus sains sont sans remplissage, les individus malades ont leur forme colorée.

Document 1 : Arbre généalogique de familles touchées par la mucoviscidose

CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE

<http://www.genet.sickkids.on.ca/>

Cystic Fibrosis Mutation Database

Home Search **CFTR Gene** History Team Statistics Links Submit Help

Graphic Search **1. clic**

Basic Text Search

Advanced Text Search

Legacy Exon # 6b 7 8 9 10 11 12 13 14a 14b 15 16 17a 17b 18 19 20 21 22 23 24

Exon # 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

Missense

Nonsense

Frameshift

In frame in/del

Splicing

Promoter

Seq. Var.

Legend Exon Region Intron Region (not to scale) Exon Mutation Intron/Promoter Mutation

2. Cliquer sur le 11^e exon

Pour information : L'utilisation de banques de données permet de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène donné. Ainsi, la banque de données « **CFTR France** » contient les informations concernant le gène à l'origine de la mucoviscidose. Elle comporte les données issues de 5 151 malades et des **852 allèles mutés** dont ils sont porteurs (sur 2 075 aujourd'hui connus). Cette banque associe à chacun des allèles les troubles qu'il provoque chez le patient, car les différents allèles mutés n'ont pas tous des conséquences aussi sévères, ce qui rend complexe l'établissement des diagnostics.

<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr/>

ou celle de « **Cystic Fibrosis Mutation Database** »

<http://www.genet.sickkids.on.ca/>

465 ThrSerLeuLeuMetMetIleMetGlyGluLeuGluProSerGluGlyLysIleLysHisSerGlyArgIleSerPheCysSerGlnPhe
 ACTTCACATTTCTAATGATGATTATGGGAGAACTGGAGCCTTCAAGGCGTAAATTAAGCACAGTGGAAAGAAATTCATTCTGTTCTCACTTT
 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480

495 SerTrpIleMetProGlyThrIleLysGluAsnIleIlePheGlyWalSerTyrAspGluTyrArgTyrArgSerValIleLysAlaCys
 TCCTGGATTATGCCCTGGCACCTTAAAGAAATATCATCTTTTGGTGTTCCTATGATGAAATATAGATACAGAAGCCCTCATCAAACCATGC
 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570

525 GlnLeuGluGlu
 CAACTAGAAGAG
 1575 1580

508

Click to view details of c.1521_1523delCTT
 cDNA Name: c.1521_1523delCTT
 Protein Name: p.Phe508del
 Legacy Name: [delta]F508

3. clic

Legend In frame in/del: ■ Frameshift: ● Missense/Nonsense/Sequence Variation: A/T/C/G Splicing: ▼

3. Cliquer sur la délétion en position 508 pour obtenir les informations.

Cystic Fibrosis Mutation Database

Home Search **CFTR Gene** History Team Statistics Links Submit Help

INFORMATIONS

Mutation Details for c.1521_1523delCTT

cDNA Name	c.1521_1523delCTT
Protein Name	p.Phe508del
Exon or Intron	exon 11
Legacy Exon or Intron	exon 10
Legacy Name	[delta]F508
Other Details	This is the major CF mutation; it accounts for *70% of CF chromosomes in most Caucasian populations. For additional information please see: Rommens et al. Science 245: 1059-1065, 1989; Riordan et al. Science 245: 1066-1073, 1989; Kerem et al. Science 245: 1073-1080, 1989; The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, Am. J. Hum. Genet. 47: 354-359, 1990; and Welsh et al. In Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (7th Edition), C Scriver, AL Beaudet, WE Sly, D Valle, eds., McGraw-Hill, Chapter 127, pp. 3799-3876, 1995
Contributors	Tsui, LC Collins, FS Riordan, JR et al. 1989-08-24
Institute	Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; University of Michigan, Ann Arbor, USA
Phenotype Information	CFTR2
Reference	Rommens et al., Riordan et al., Kerem et al. 1989