

## Chapitre 7 : Patrimoine génétique et santé

A un âge donné, notre environnement (notre comportement), le hasard et notre patrimoine génétique interviennent dans la mise en place de notre phénotype, donc de notre santé.

**Phénotype** : ensemble des caractères observables d'un individu

**Dans quelle mesure le patrimoine génétique est-il impliqué dans 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

**Rappels** : 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** (\*\**visibles au MET*). **Ceci provoque, à l'échelle cellulaire, la déformation des hématies en faucille** et leur fragilisation (\*\**visible au MO*). 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

*\*\*Le séquençage associé à la comparaison des séquences obtenues par un logiciel comme Anagène permet de comprendre l'origine 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 caractéristiques 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**.

<b>Génotype</b>	<b>Phénotype</b>
(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 **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 **1/4** 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° 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...).

Le principe de la **thérapie génique** de la drépanocytose est le suivant : des scientifiques insèrent un **allèle fonctionnel** (allèle non muté de la chaîne bêta de l'hémoglobine) dans les cellules de la **moelle osseuse** 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° 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.

## III° Des maladies plurifactorielles

### A° Les maladies cardio-vasculaires

#### 1° L'infarctus du myocarde

Les **maladies cardio-vasculaires** sont responsables d'environ 1/3 des décès en France chaque année. Parmi elles, l'infarctus du myocarde est une urgence provoquée par l'obstruction de vaisseaux coronaires qui irriguent les cellules du myocarde.

**L'athérosclérose** est une cause fréquente de l'obstruction des vaisseaux coronaires. Une plaque d'athérome constituée d'un dépôt graisseux se forme dans la paroi de l'artère. La lumière du vaisseau est ainsi fortement réduite, ce qui facilite la formation de caillots sanguins pouvant obstruer les artères.

#### 2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

Les études épidémiologiques ont pour objectif d'identifier les **facteurs de risque** génétiques et environnementaux des maladies en général, dont le cancer.

Dans une étude **cas-témoins**, on compare un groupe ayant développé une pathologie (les cas) avec un groupe d'individus sains (les témoins) afin d'identifier si un facteur génétique ou environnemental est prédominant dans un des groupes.

Dans une étude de **suivi de cohortes**, on forme des groupes d'individus sains, selon leur exposition à un facteur génétique ou environnemental, puis on suit l'incidence d'une pathologie dans chacun de ces groupes au cours du temps.

Ces études ont permis de montrer que des facteurs de risques **génétiques** (allèles de prédisposition) et **environnementaux** (tabac, UV, virus...) interviennent dans la survenue d'un cancer.

## B°) Le cancer

### 1°) La cancérisation

Des **mutations** successives peuvent conduire à un processus de **cancérisation**. Il faut plusieurs mutations (une dizaine) pour que les cellules deviennent cancéreuses.

Une cellule cancéreuse a **trois caractéristiques essentielles** qui la distinguent d'une cellule normale :

- => **Immortalité** : elle ne répond plus aux signaux de destruction naturelle ou d'**apoptose** (suicide cellulaire). *\*\*Des cellules cancéreuses issues d'un cancer du col de l'utérus d'une malade ont été prélevées en 1951 et sont toujours utilisées comme modèle d'étude dans des laboratoires actuellement.*
- => **transformation** : elle n'a plus la fonction qu'elle avait dans l'organe auquel elle appartenait,
- => **prolifération** : elle se multiplie activement, rapidement, sans limites et de manière anarchique, échappant au contrôle de l'organisme.

Du fait de cette prolifération excessive, les cellules cancéreuses forment un petit massif cellulaire appelé **tumeur** qui peut grossir inexorablement. Elle dirige vers elle la croissance de vaisseaux sanguins ce qui contribue à favoriser l'apport de nutriments au détriment des cellules saines.

Quelques cellules cancéreuses peuvent migrer vers d'autres régions de l'organisme : ce sont les **métastases**. On dit que le cancer devient **invasif**. La ou (les) tumeur(s) augmente(nt) de taille et perturbe(nt) la fonction de l'organe ce qui peut entraîner la mort du patient.

### 2°) Des facteurs de risque génétiques

La cancérisation est toujours liée à l'accumulation de mutations dans des cellules somatiques. Dans la grande majorité des cas ces mutations **surviennent au cours de la vie de l'individu**.

Cependant mais c'est plus rare, **certains cancers sont héréditaires**, c'est-à-dire qu'il existe un (ou des) **allèle(s) de prédisposition** au cancer dans la famille, transmis de génération en génération. Posséder un de ces allèles ne se traduit pas forcément par l'apparition d'un cancer mais en augmente la **probabilité** d'apparition.

- **Exemple des mutations du gène de la p53**

Plus de 50% des cancers sont associés à des mutations du gène codant pour la p53.

La p53 est une protéine « **suppresseur de tumeur** ». Si l'ADN d'une cellule présente des anomalies (détectées par d'autres molécules que la p53 impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire), la p53 se fixe sur certains segments particuliers de l'ADN ce qui **stoppe le cycle cellulaire** (et ainsi permet la réparation des anomalies) ou provoque le suicide de la cellule (= **apoptose**). Ainsi ces cellules « anormales » disparaîtront sans se multiplier.

Si le gène de la p53 est muté, la p53 ne fonctionne plus normalement. Les éventuelles anomalies apparaissant dans l'ADN d'une cellule seront transmises à ses cellules filles. Le nombre de mutations augmente alors de cycle en cycle et peut conduire à un processus de cancérisation.

Les mutations de la p53 surviennent généralement **au cours de la vie d'un individu**. Les cas de mutations héritées du gène de la p53 sont rares et sont associés à des familles avec une très forte probabilité d'avoir un cancer jeune.

*\*\* La comparaison de souris de génotypes différents pour le gène p53 montre que la présence d'un unique allèle p53 déficient augmente considérablement la mortalité de ces souris, ainsi que la présence de tumeurs. Par ailleurs l'ajout d'une 3<sup>ème</sup> copie d'un allèle fonctionnel de ce gène augmente la survie des souris en présence d'un agent cancérogène.*

- **Exemple des mutations BRCA**

Les mutations du gène BRCA sont un exemple de mutations associées à des cancers à forte composante héréditaire. La possession d'un allèle muté d'un gène BRCA peut multiplier par 10 la probabilité d'avoir un cancer du **sein**.

### **3°) Des facteurs de risque environnementaux**

Certains **facteurs de l'environnement** sont des agents **mutagènes** qui augmentent la fréquence des mutations (et donc le risque d'apparition d'une tumeur).

- **Des facteurs chimiques** : Le **tabagisme** (actif ou passif) est un facteur de risque très important pour l'apparition du **cancer du poumon** mais également d'autres cancers. Certains composants issus de la fumée se fixent de façon covalente à l'ADN et lui causent des dommages irréversibles à l'origine de mutations.
- **Des facteurs physiques** : Les **UV** sont un facteur de risque important des **mélanomes**, les cancers de la peau. Les UV sont responsables de l'apparition de mutations via la formation de dimères de thymines dans l'ADN (liaison anormale entre deux thymines successives), ce qui entraîne des erreurs d'appariement.
- **Des facteurs biologiques** : Les papillomavirus (**HPV**) sont à l'origine du cancer du **col de l'utérus**. Le virus de l'hépatite B semble responsable du cancer du **foie**.

### **4°) La lutte contre le cancer**

L'apparition d'un cancer est donc **multifactorielle** (elle dépend de facteurs génétiques et environnementaux). S'il n'est pas possible de jouer sur les facteurs génétiques, on peut bien souvent empêcher l'action des facteurs **environnementaux** en modifiant ses habitudes de vie (ne pas fumer, utiliser des préservatifs, ne pas s'exposer au soleil sans protection, se faire vacciner contre certains virus...). De plus participer au **dépistage des cancers** est très important puisqu'un cancer dépisté précocement a beaucoup plus de chance d'être soigné.

En cas de cancer déclaré, on peut procéder chirurgicalement à l'**ablation de la tumeur** et utiliser en cas de métastases la **radiothérapie** et la **chimiothérapie**. Ces techniques médicales peuvent avoir des effets secondaires et n'éliminent pas forcément toutes les cellules cancéreuses, il existe alors un risque de récurrence.

## **Conclusion**

Le phénotype d'un individu résulte donc de l'expression de son génotype. Le phénotype s'exprime premièrement à l'échelle moléculaire, c'est la protéine. Celle-ci a des conséquences sur le phénotype cellulaire qui elle-même détermine le phénotype macroscopique. L'environnement influence aussi la mise en place du phénotype.