

De quoi dépend notre santé ?



Philippe Geluck

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

Détermination de la composante génétique d'une maladie

LA DRÉPANOCYTOSE
JAMAIS ENTENDU PARLER ?

POURTANT
CHAQUE ANNÉE
EN ILE-DE-FRANCE,
200 BÉBÉS NAISSENT
ATTEINTS PAR
CETTE MALADIE
GÉNÉTIQUE GRAVE

FAITES-VOUS
DÉPISTER !

An illustration of a man and a woman in a close embrace. The man is on the left, wearing a dark blue t-shirt, and the woman is on the right, wearing a red top. They are both looking down with a somber expression.

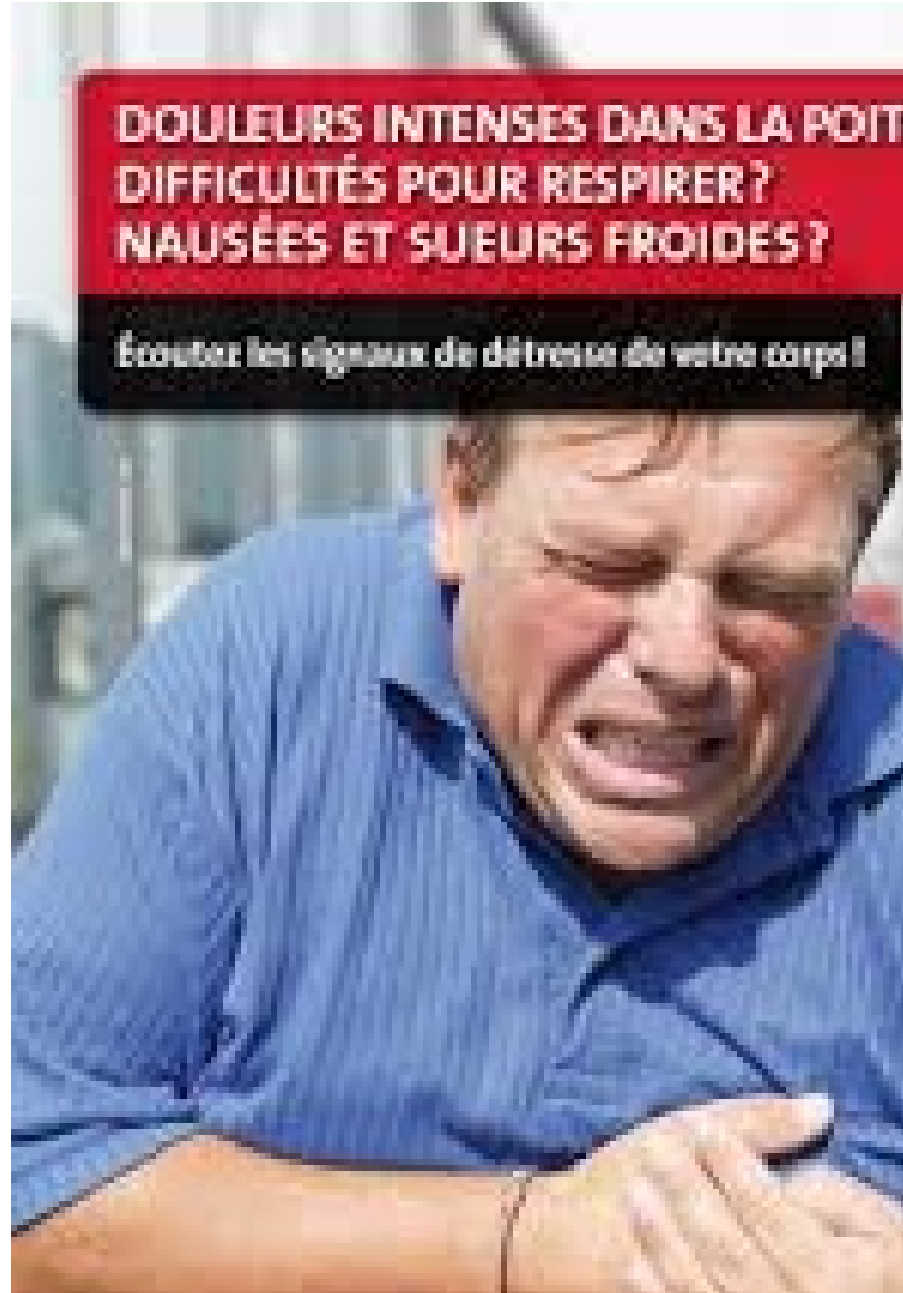
Détermination de la composante génétique d'une maladie



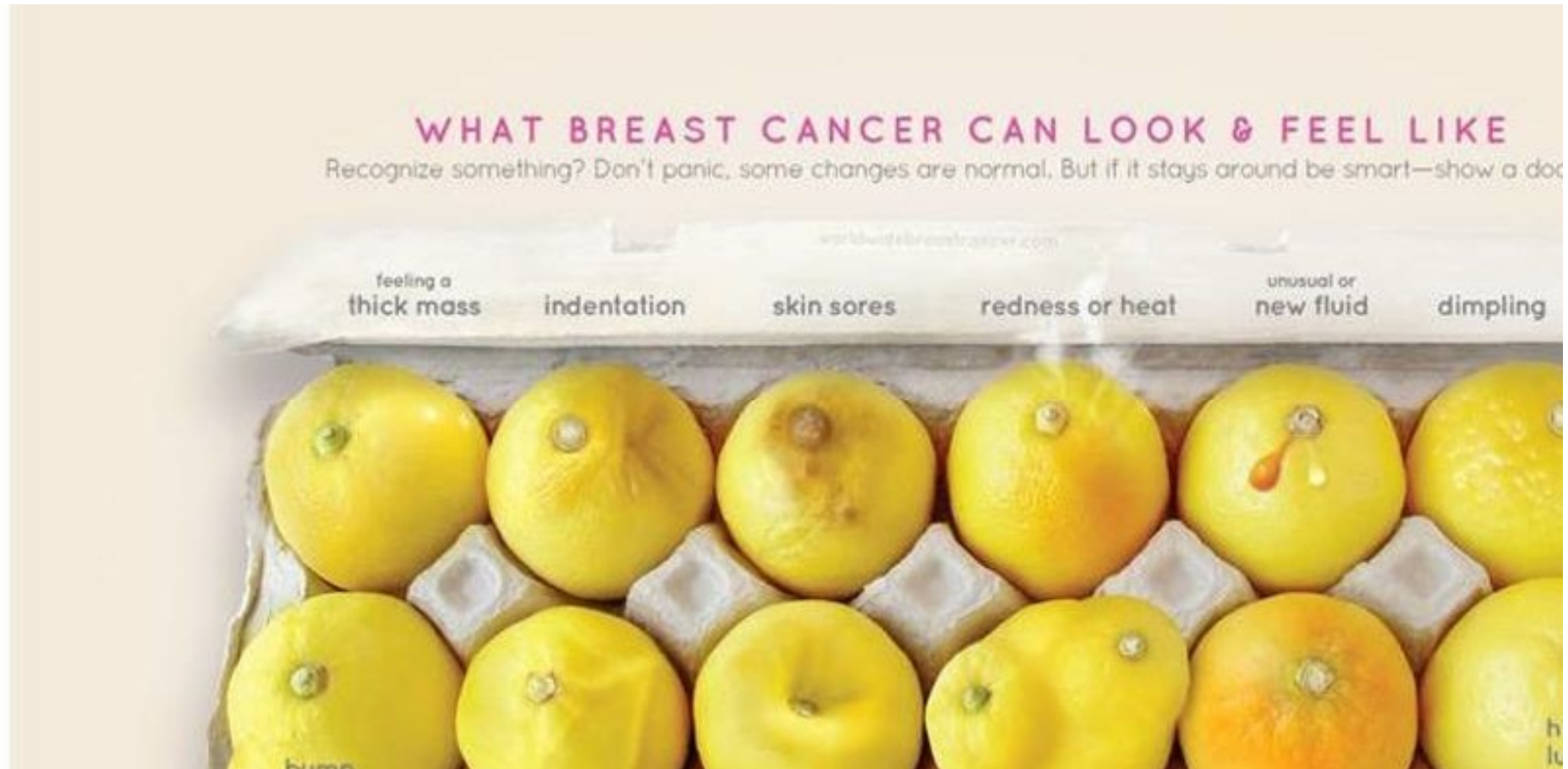
Détermination de la composante génétique d'une maladie

**DOULEURS INTENSES DANS LA POITRINE
DIFFICULTÉS POUR RESPIRER?
NAUSÉES ET SUEURS FROIDES?**

Écoutez les signaux de détresse de votre corps !



Détermination de la composante génétique d'une maladie



Détermination de la composante génétique d'une maladie

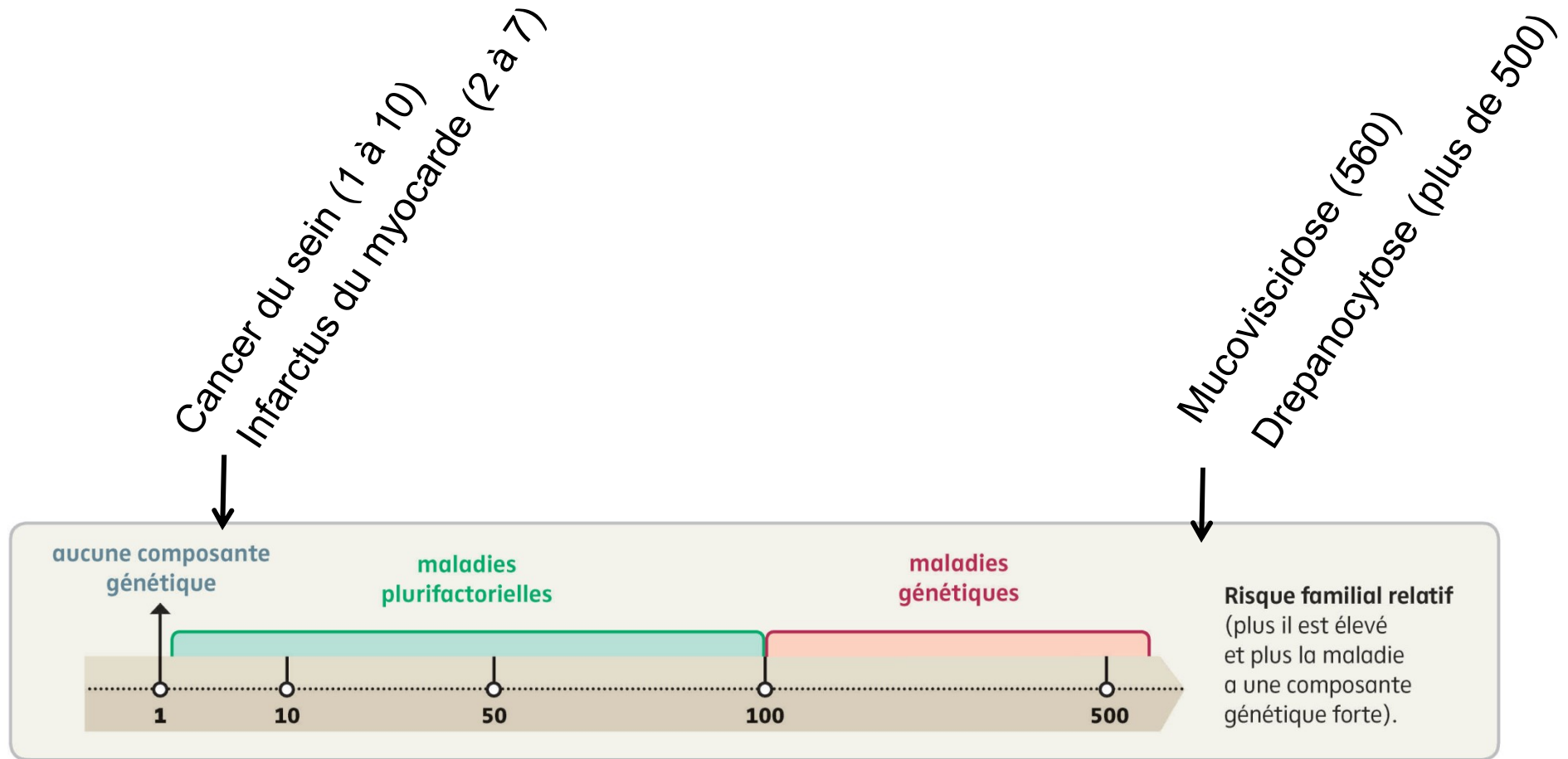
- Dorothy Andersen (1901-1963) (ci-contre) est une pédiatre américaine connue pour ses travaux sur la mucoviscidose. Elle réalise entre autre une description détaillée des multiples symptômes de la maladie et participe à l'élaboration d'un test permettant de la diagnostiquer.
- Elle participe également à une étude épidémiologique, menée à New York entre 1938 et 1945 visant à calculer le risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.
- 31 familles ayant un enfant atteint de mucoviscidose participent à cette étude. Sur les 58 frères et sœurs de ces enfants atteints, 13 sont également malades.
- Or, à cette époque et dans l'état de New York, 1 enfant sur 2500 seulement naît atteint de la maladie.
- On calcule donc le risque relatif de la façon suivante :



$$\text{Risque familial relatif} = \frac{\text{Risque d'être atteint quand on a un frère ou une sœur atteint(e) de la maladie}}{\text{Risque dans la population générale}} = \frac{13/58}{1/2500} = 560$$

b Exemple de calcul du risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.

Détermination de la composante génétique d'une maladie



d Interprétation du risque familial relatif en épidémiologie.

Une maladie multifactorielle est une maladie qui a des composantes génétiques et environnementales.

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

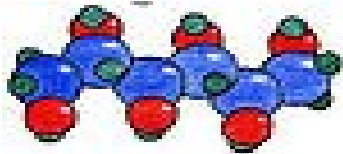
B) Le cancer

Génotype =
ensemble des allèles d'un individu



Phénotype =
ensemble des caractères observables d'un individu

moléculaire

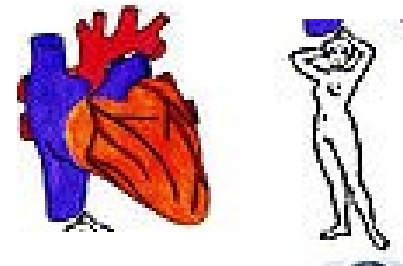


protéine

cellulaire

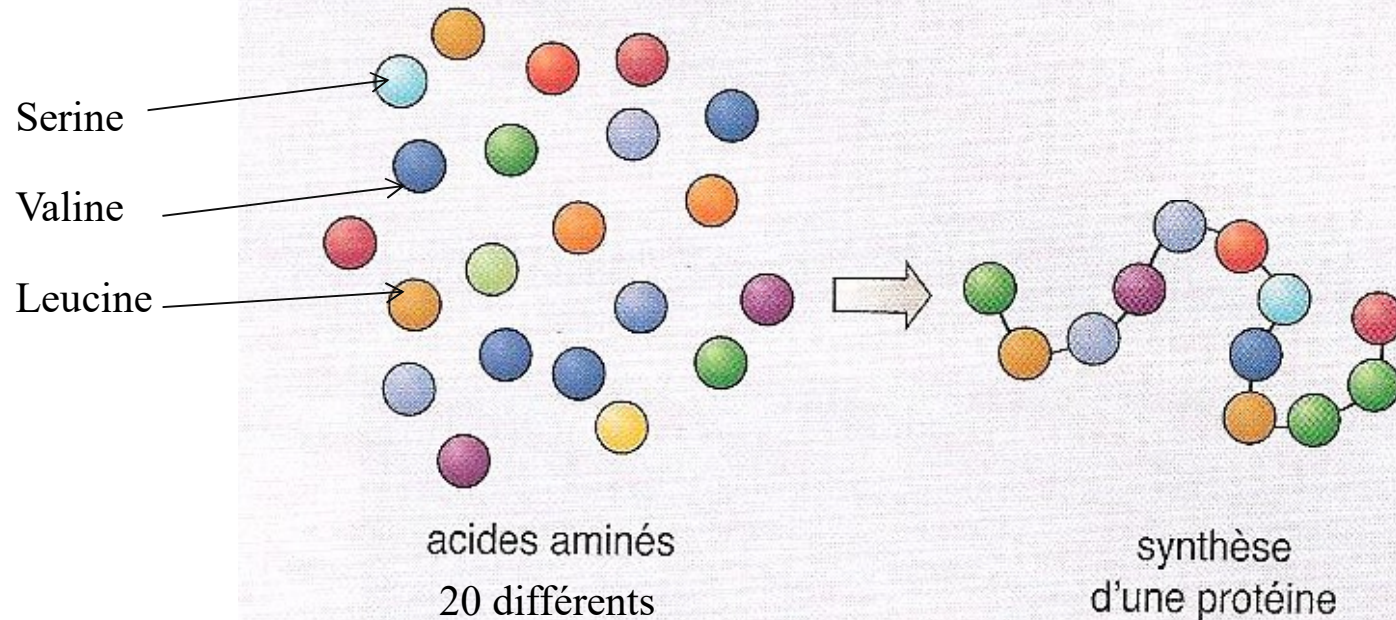


macroscopique



Qu'est ce qu'une protéine ?

Vingt acides aminés seulement entrent dans la composition des diverses protéines fabriquées par un être vivant. Lors de la **synthèse** d'une protéine, ces acides aminés sont enchaînés les uns à la suite des autres dans un ordre précis pour constituer la protéine.



Une **protéine** est une **molécule** constituée d'une **séquence** d'**acides aminés**.

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

II] Des maladies plurifactorielles

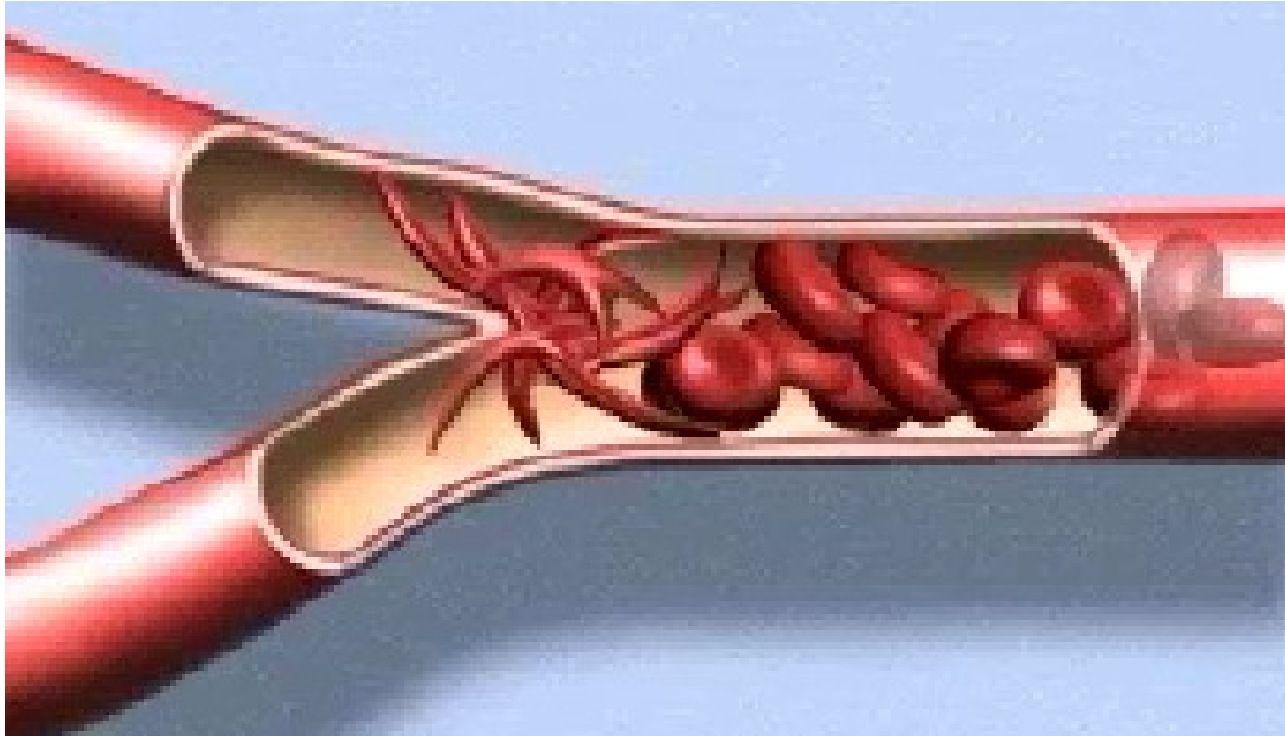
A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

Phénotype macroscopique

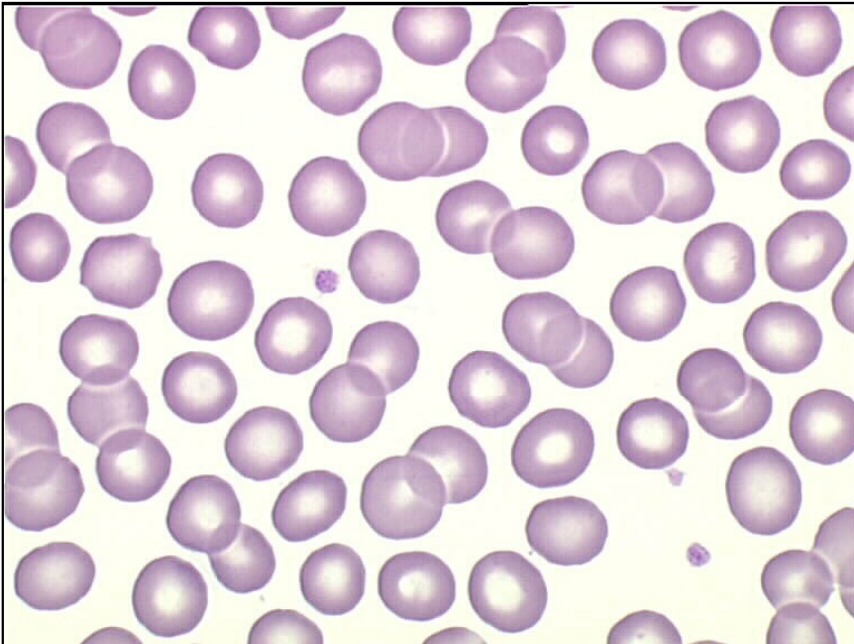
- Anémie
- Articulations douloureuses
- Essoufflement
- Fatigue

Le phénotype macroscopique

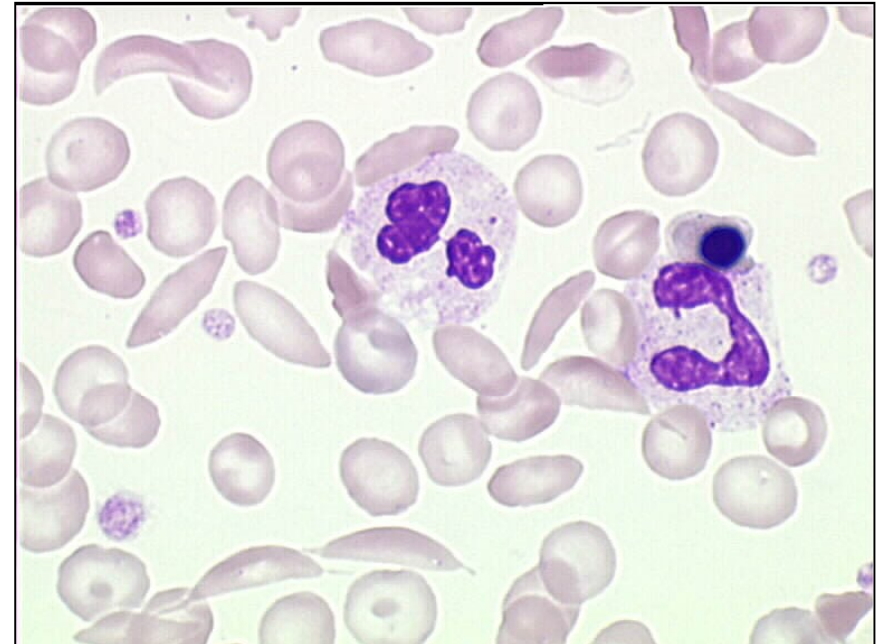


- Problèmes circulatoires

Le phénotype cellulaire



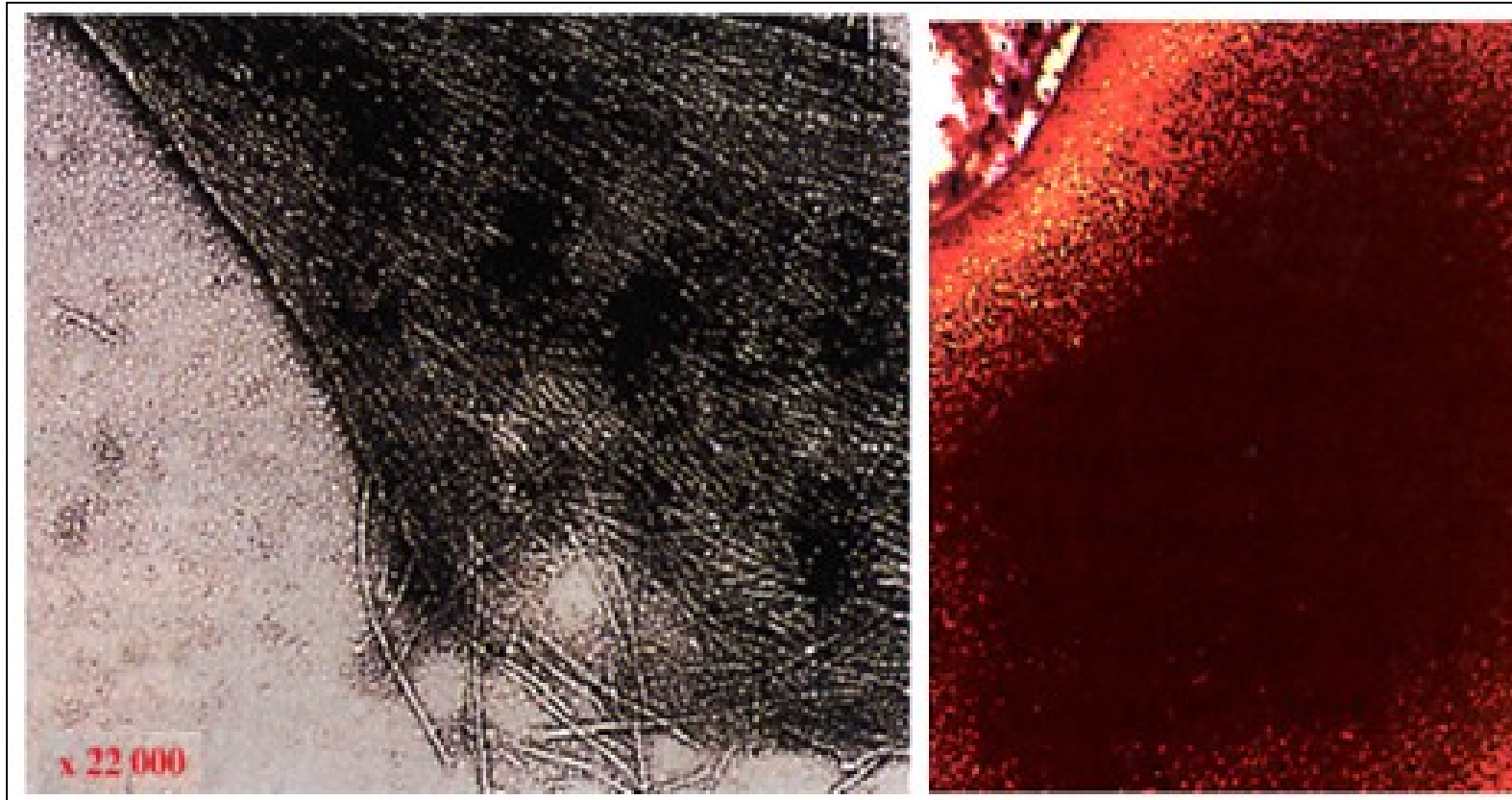
Frottis anguin d'un individu sain



Frottis sanguin d'un individu atteint

- Globules rouges déformés (forme de **faucille**)

Le phénotype moléculaire



- Hémoglobine **polymérisée** sous forme de fibres

Phénotype moléculaire : hémoglobine polymérisée



Phénotype cellulaire : déformation et fragilisation des hématies



Phénotype macroscopique : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses et fièvres.

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

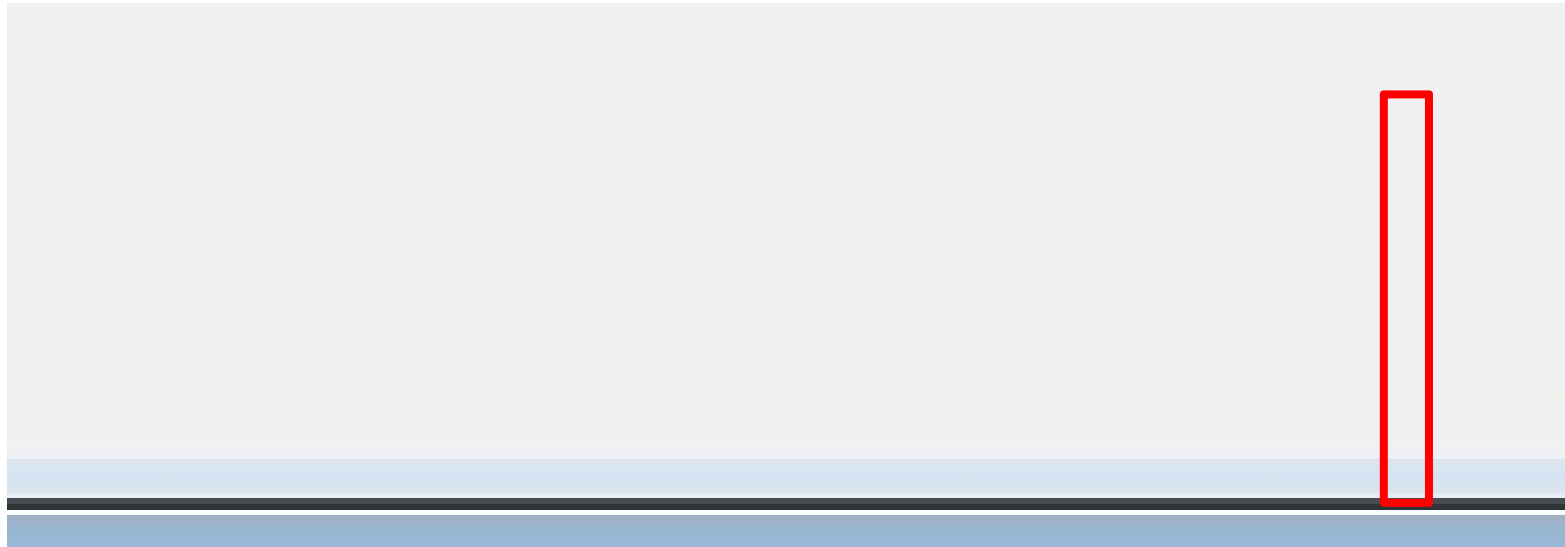
II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

DREPANOCYTOSE

Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène



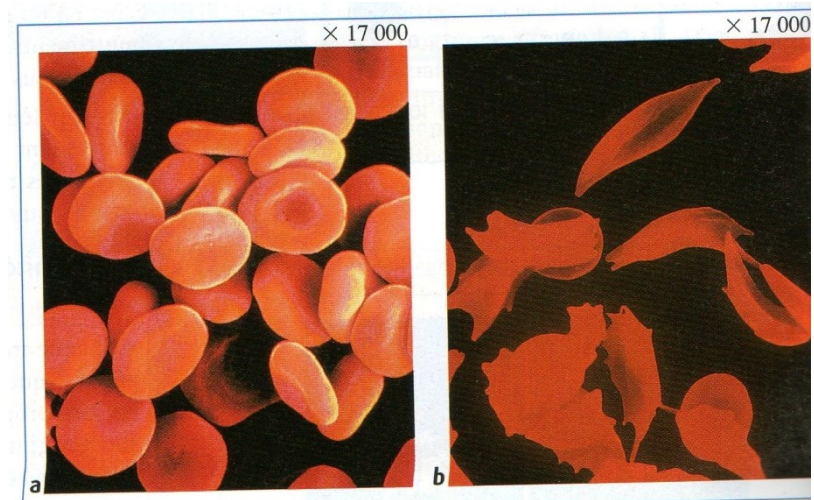
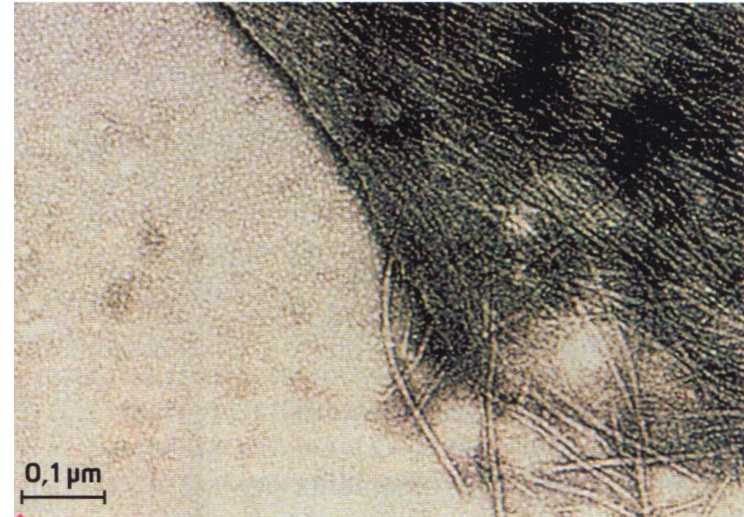
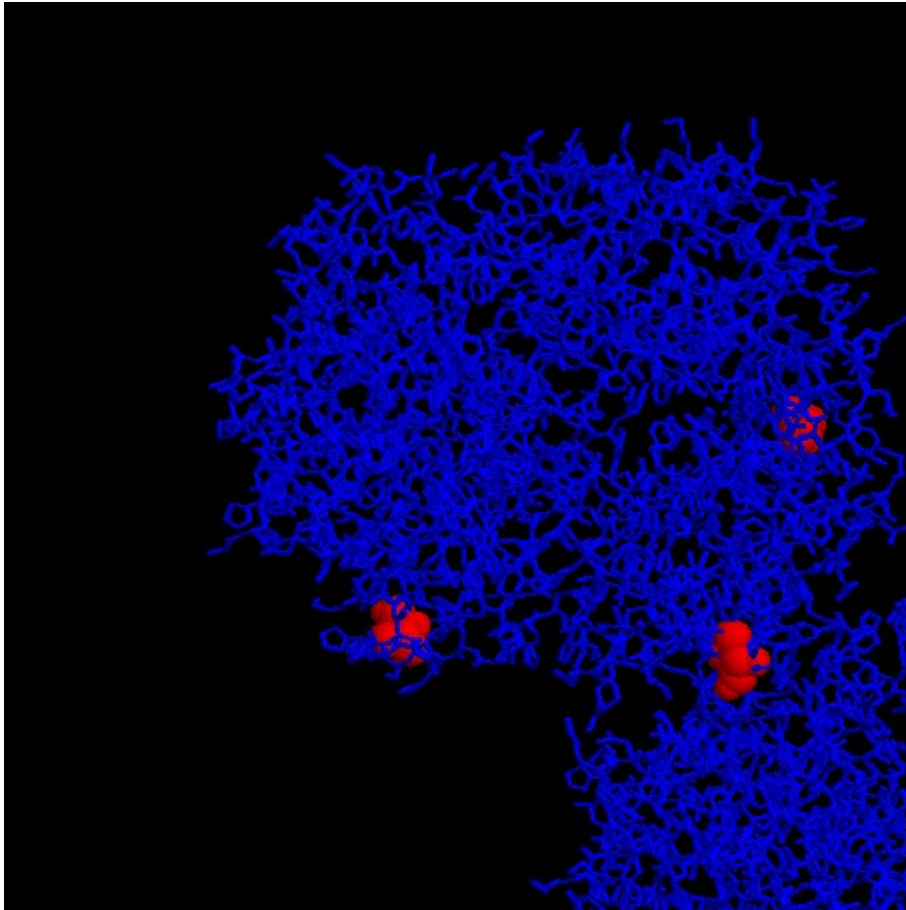
DREPANOCYTOSE

Comparaison la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène



DREPANOCYTOSE

Polymérisation des hémoglobines S chez un individu malade



Génotype : Adénine17 ↔ Thymines17



Phénotype moléculaire : Glutamate 6 ↔ Valine 6



Phénotype cellulaire : déformation et fragilisation des hématies



Phénotype macroscopique : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses et fièvres.

Séquence de nucléotides d'un gène



Séquence d'acides aminés et structure 3D d'une protéine



Phénotype cellulaire



Phénotype macroscopique

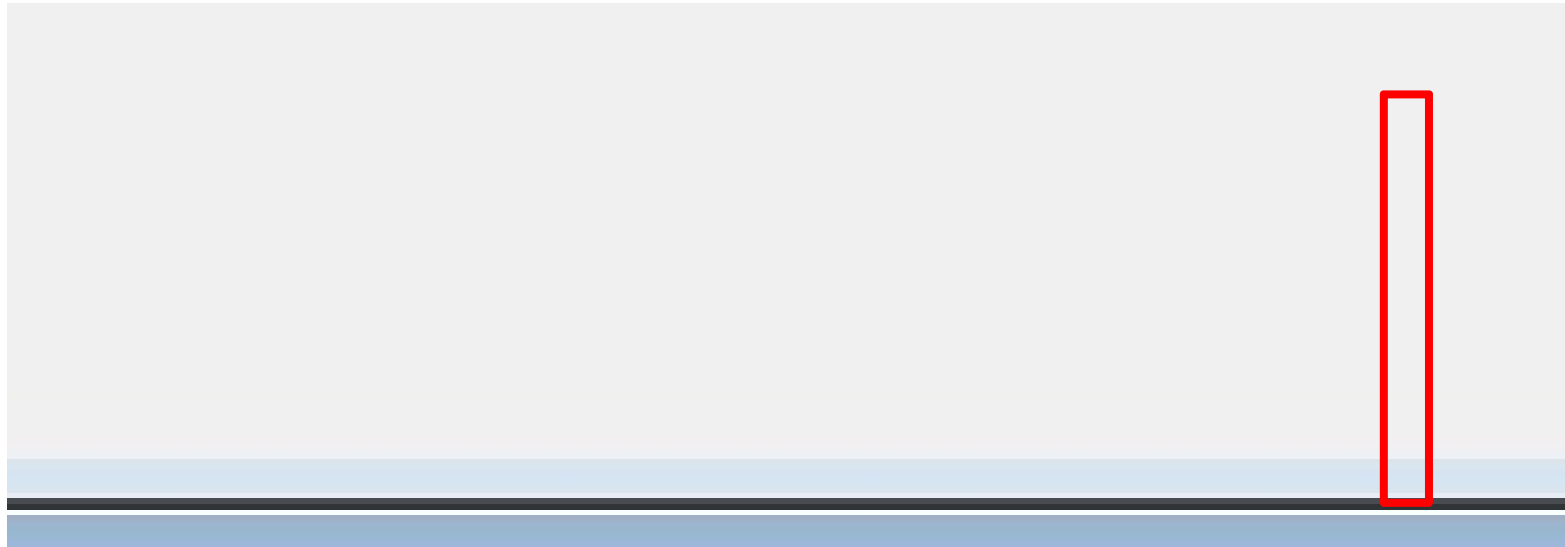
génotype =
ensemble des allèles d'un individu



Phénotype =
ensemble des caractères observables d'un individu

DREPANOCYTOSE

Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène



Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

Génotype et phénotype dans le cas de la drépanocytose

Génotype	Phénotype
(A//A)	sain
(A//S)	sain
(S//S)	malade

Porteur sain

Arbre généalogique d'une famille atteinte

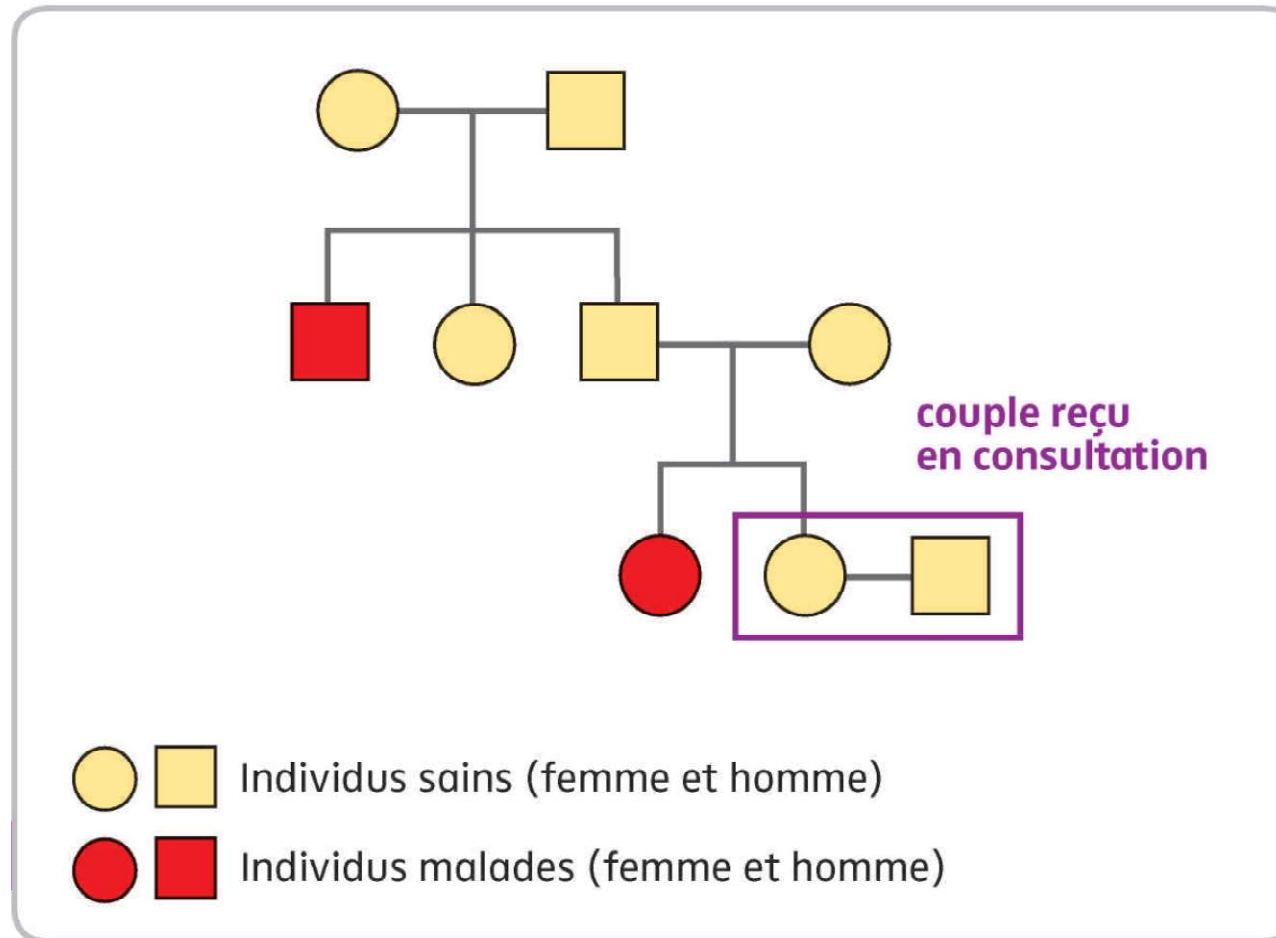
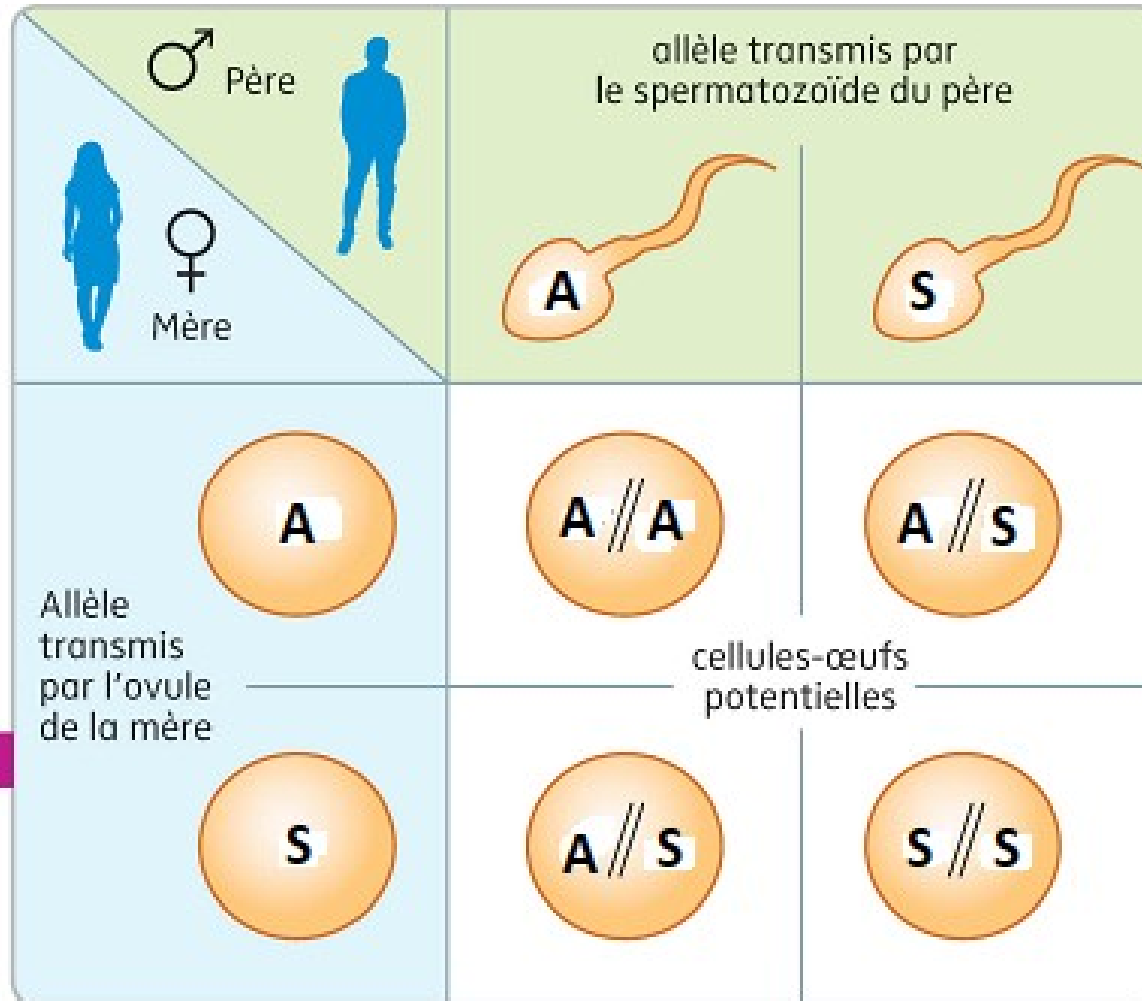


Tableau de fécondation



Le DPI

- Le DPI est encadré très strictement par la loi de **bioéthique**. Il est uniquement autorisé si un couple a un risque élevé (environ 25 à 50 %) de transmettre une maladie **grave** et **incurable** à sa descendance.

Photographie du prélèvement d'une cellule d'embryon obtenu par FIV afin de réaliser un dépistage génétique de la **mucoviscidose**. Seuls les embryons non porteurs des mutations recherchées seront réimplantés.

a



Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

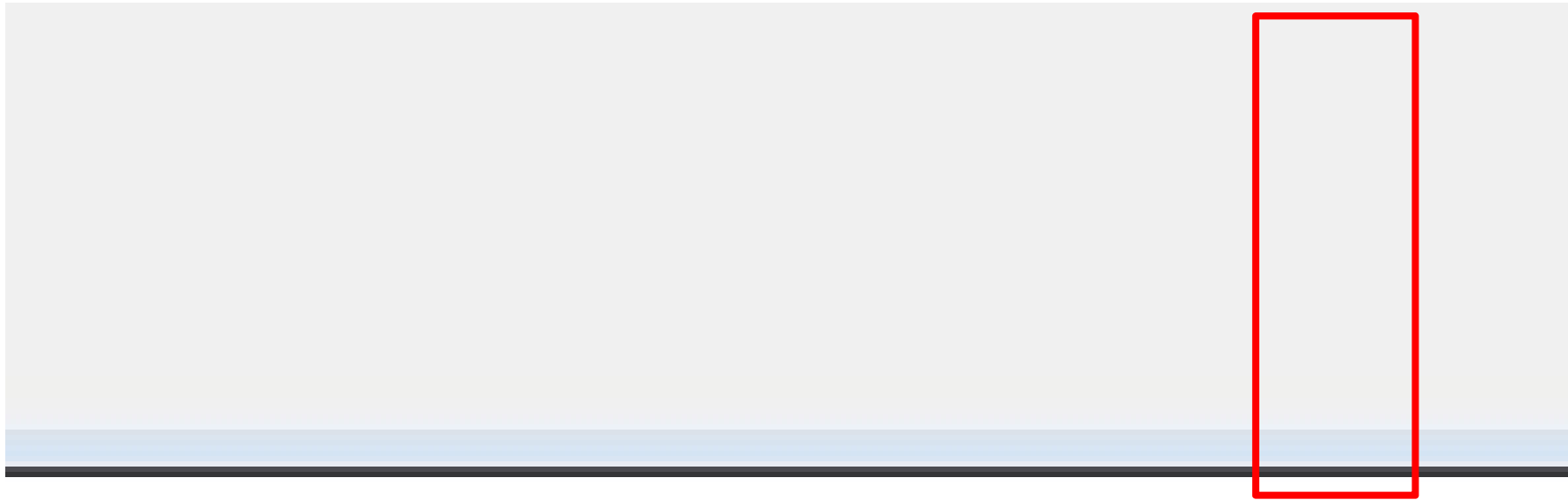
II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

MUCOVISCIDOSE

Comparaison du gène du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

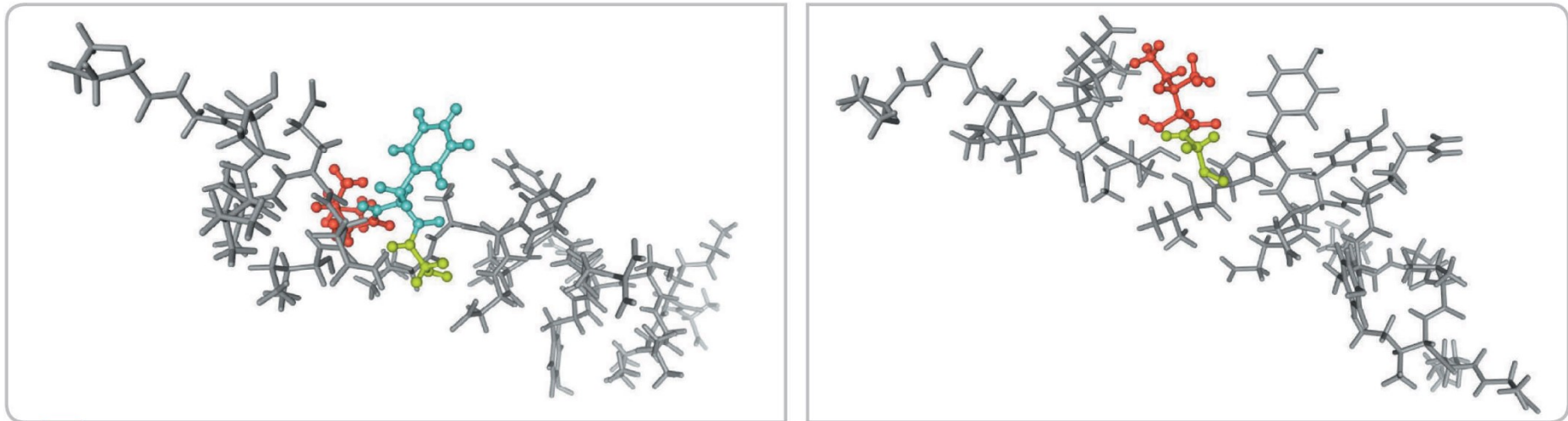


MUCOVISCIDOSE

Comparaison du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

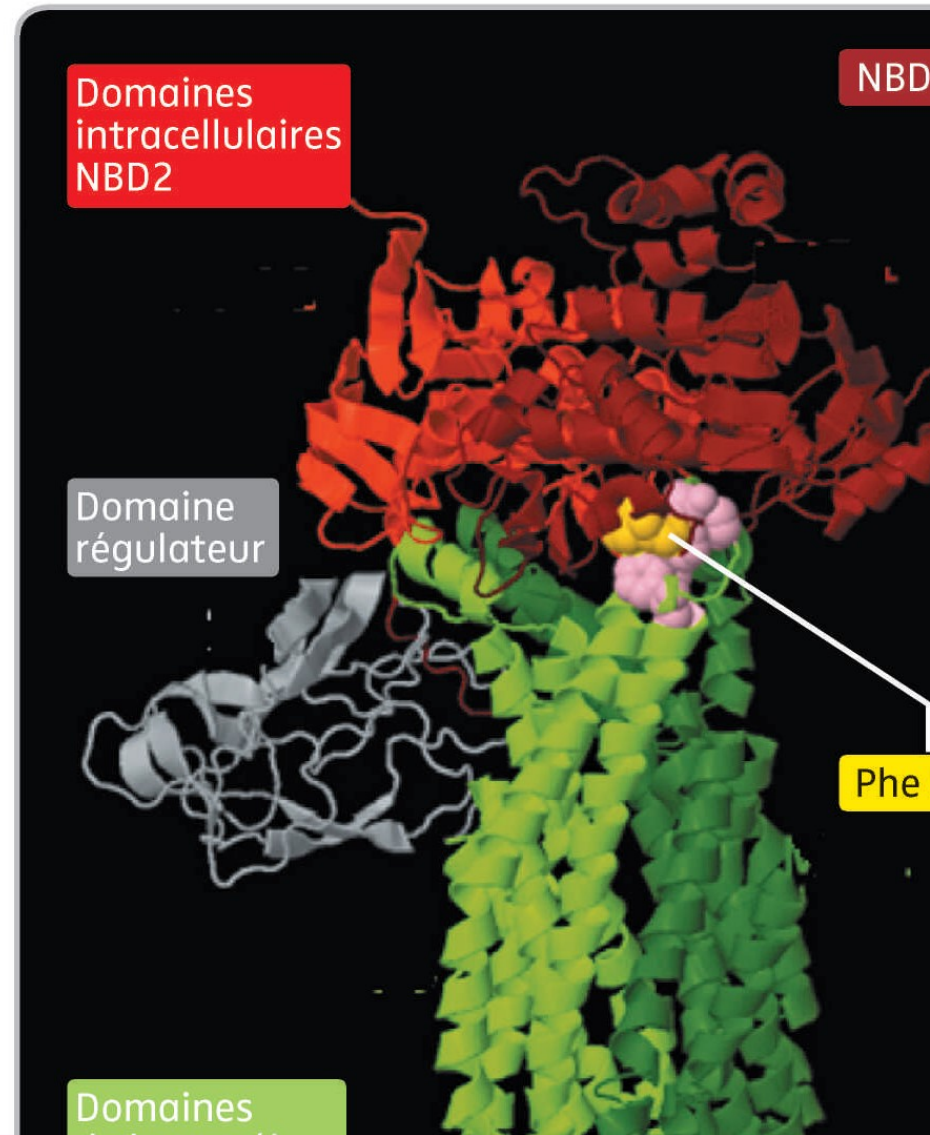
				!	!	!
Traitement	←	→	0			
Identités	←	→	0	*		
Pro-CFTR normal	←	→	0	e	I	ePheG1
Pro-CFTR muté	←	→	0	—	—	—

Phénotype moléculaire



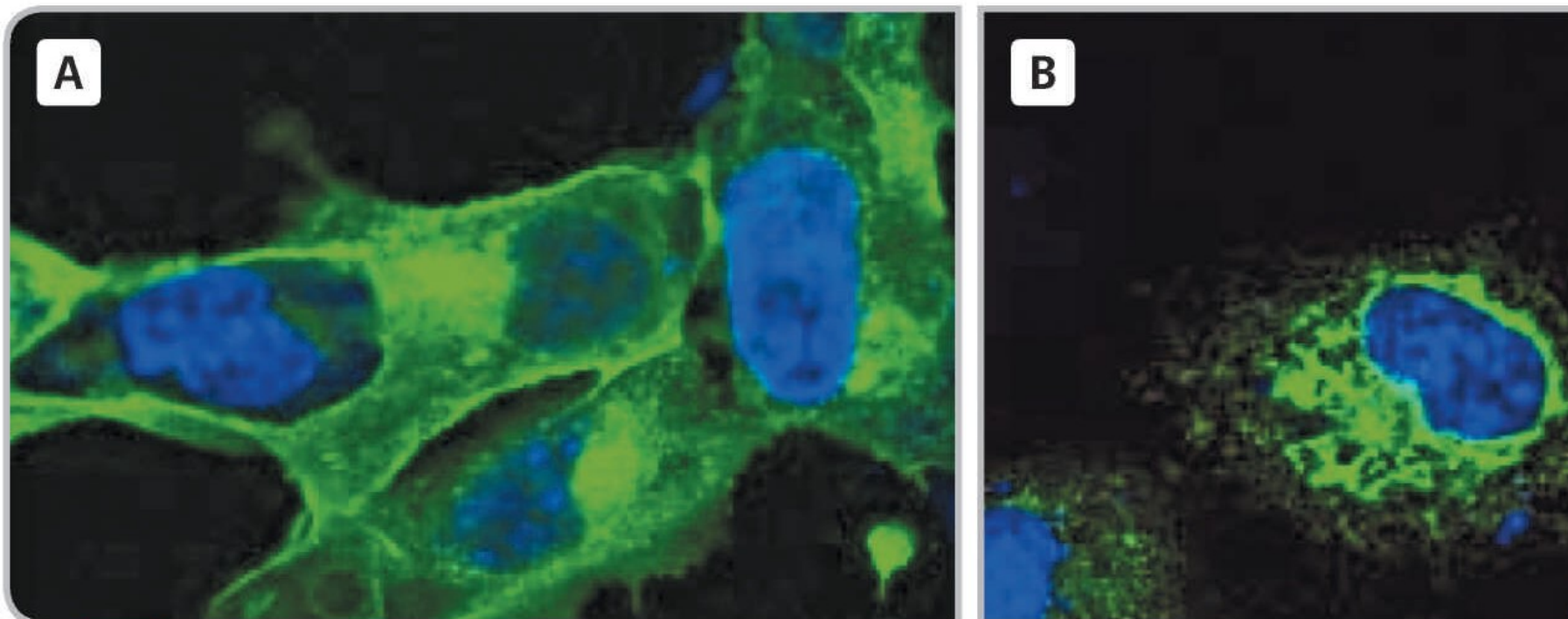
f Modèle moléculaire du domaine NBD1 d'une protéine CFTR d'un individu sain (à gauche) et d'un individu malade (à droite). En bleu, l'acide aminé Phe 508.

Phénotype moléculaire



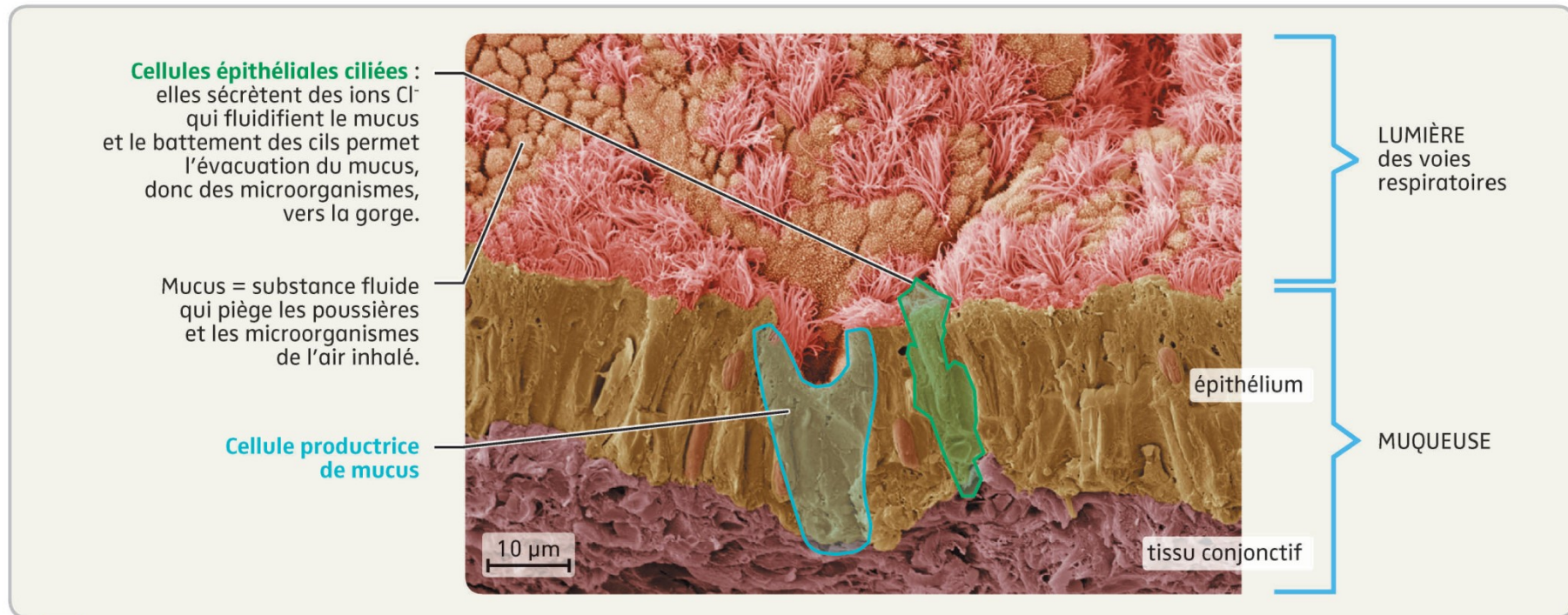
Modèle moléculaire de la protéine CFTR normale avec localisation de l'acide aminé Phe508.
Il a été montré que l'acide aminé Phe508 est indispensable à une bonne conformation de la protéine.

Phénotype cellulaire



d **Observation en microscopie à fluorescence de cellules épithé**
En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implé
dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées

Phénotype cellulaire

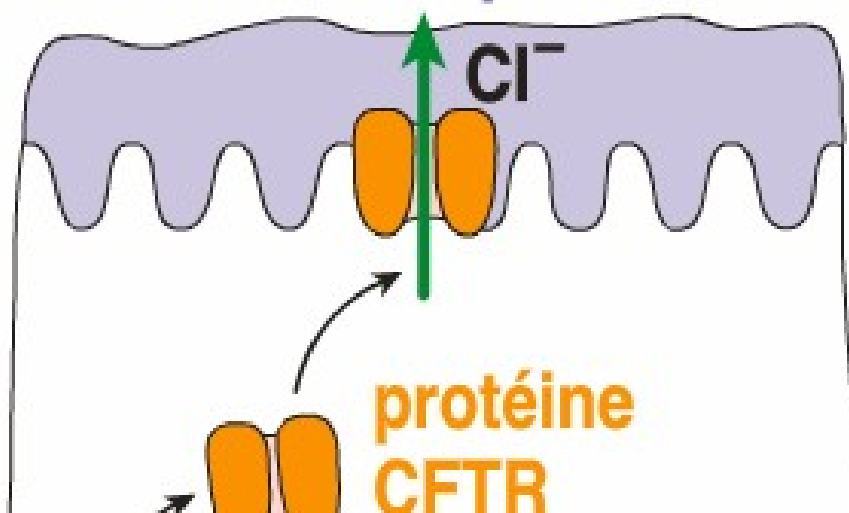


c La sécrétion et le rôle du mucus au niveau d'un épithélium respiratoire sain (observation au MEB).
Chez les malades, le mucus est anormalement visqueux.

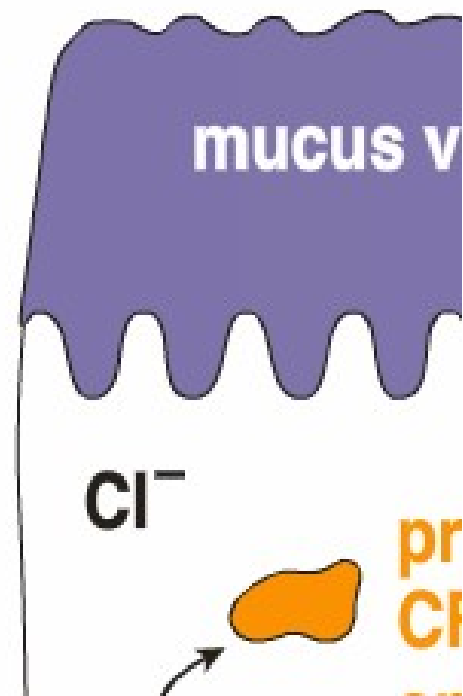
Phénotype cellulaire

diffère de la protéine normale que par l'acide aminé en position 508 sur la chaîne

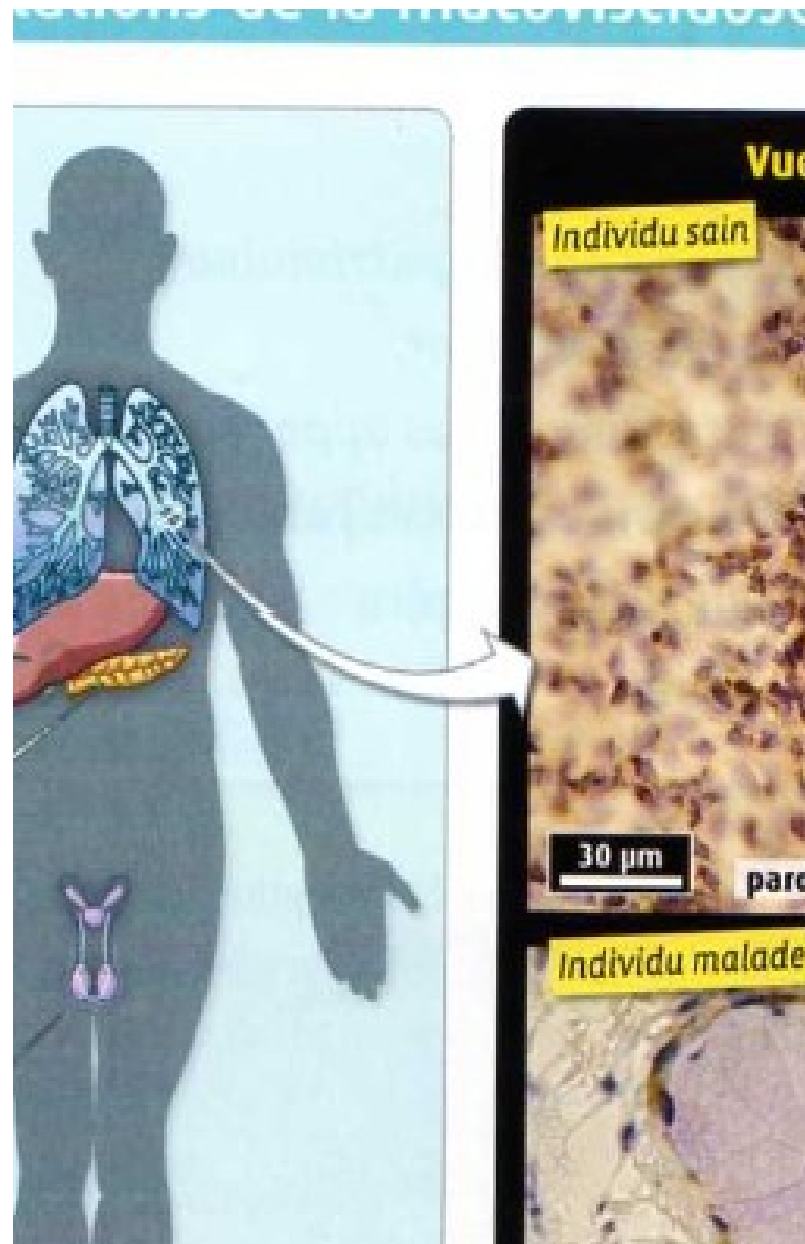
mucus fluide qui s'écoule



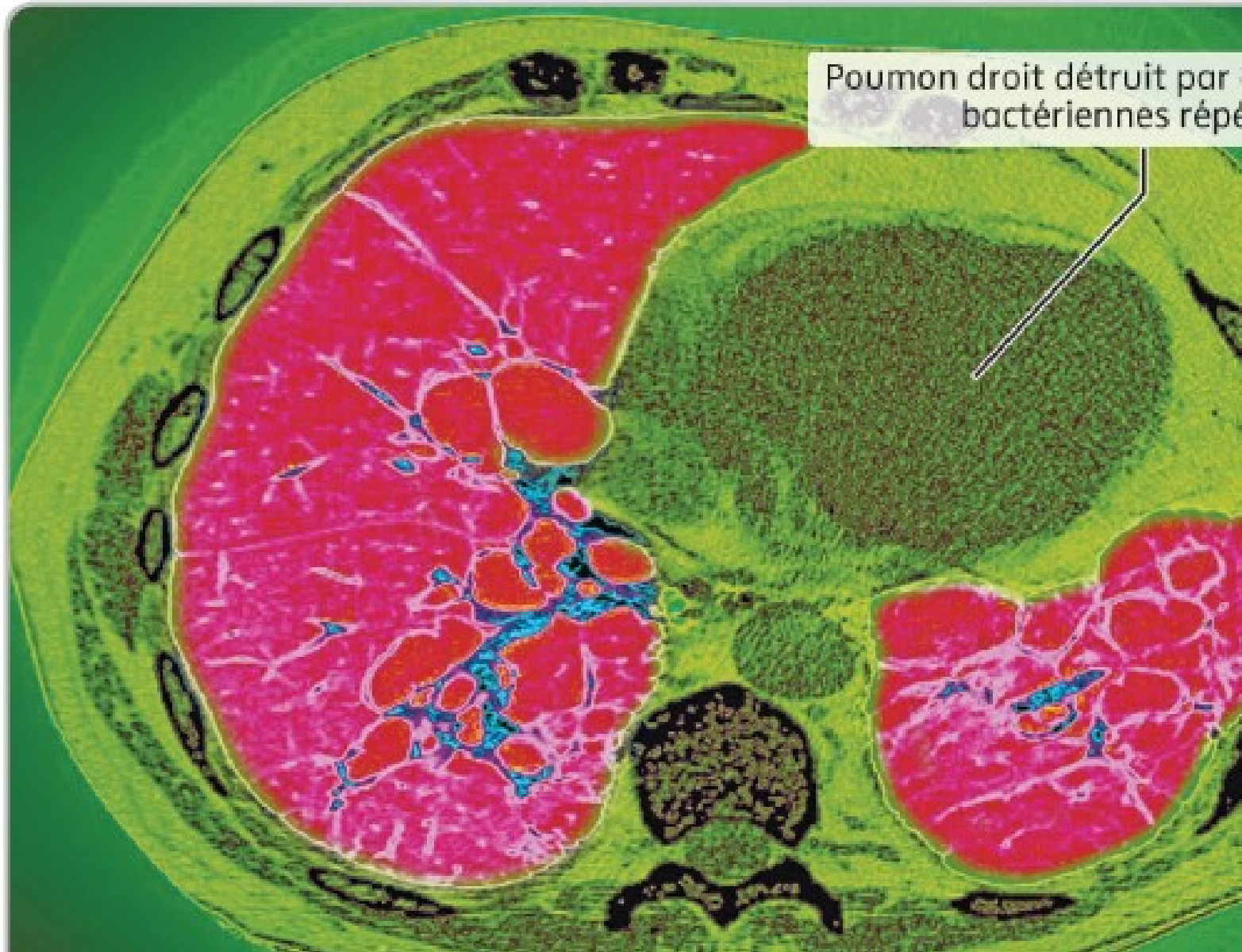
mucus visqueux



Phénotype macroscopique



Phénotype macroscopique



Phénotype macroscopique

- insuffisance respiratoire grave
- infections de l'appareil respiratoire

Génotype : délétion des nucléotides 1521,1522 et 1524



Phénotype moléculaire : Délétion du phe508



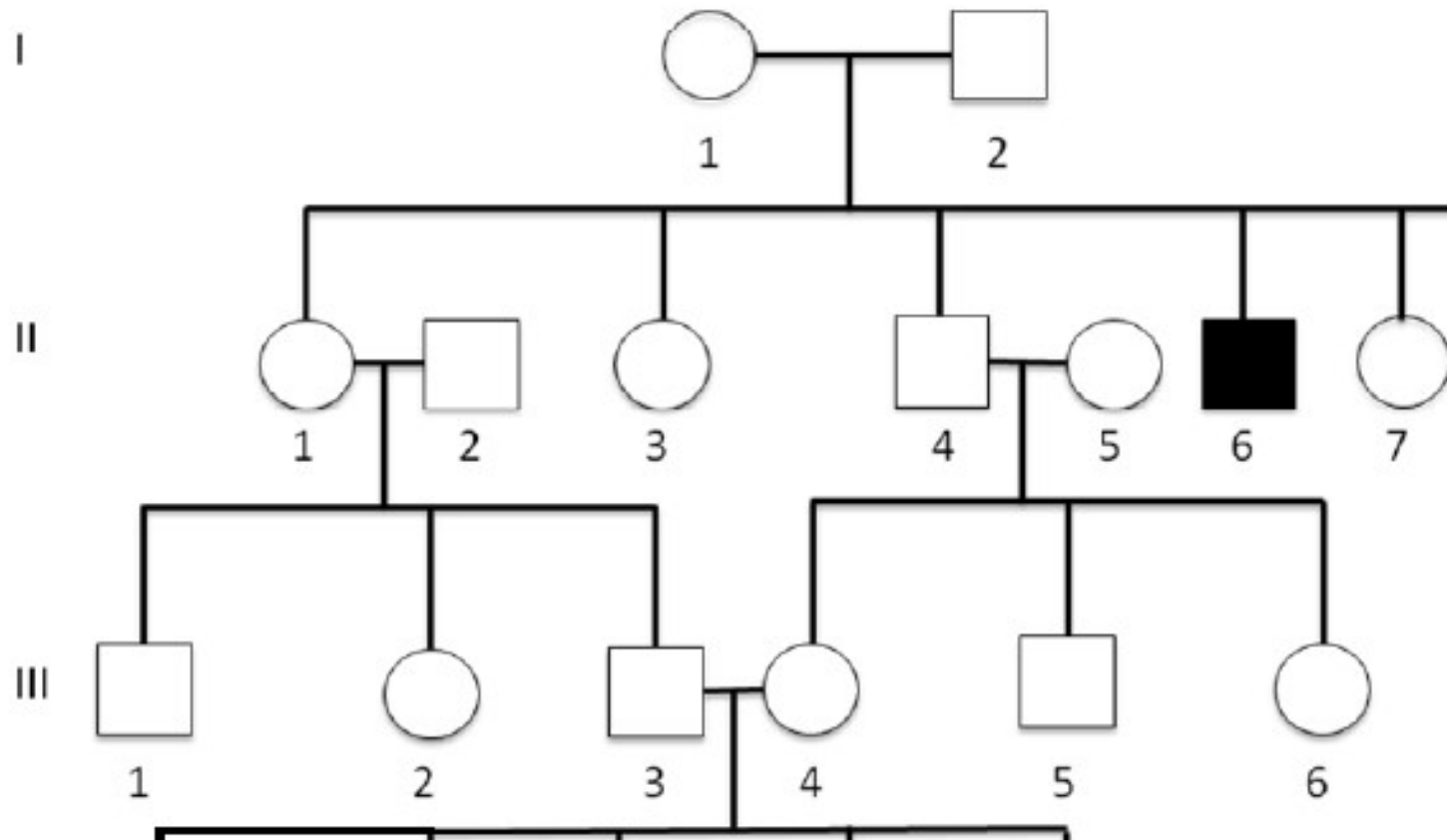
Phénotype cellulaire : pas de sortie d'ions Cl⁻ ; mucus visqueux



Phénotype macroscopique : problèmes respiratoires.

Rq: Etude de la transmission de la mucoviscidose

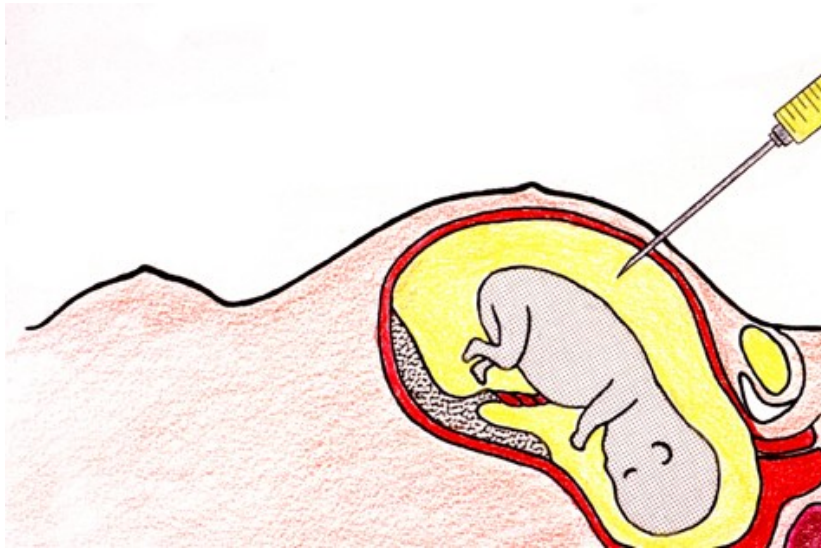
Activite 2 – Exploiter un arbre gen



Diagnostic pré implantatoire



Diagnostic prénatal



Test de dépistage néonatal



Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

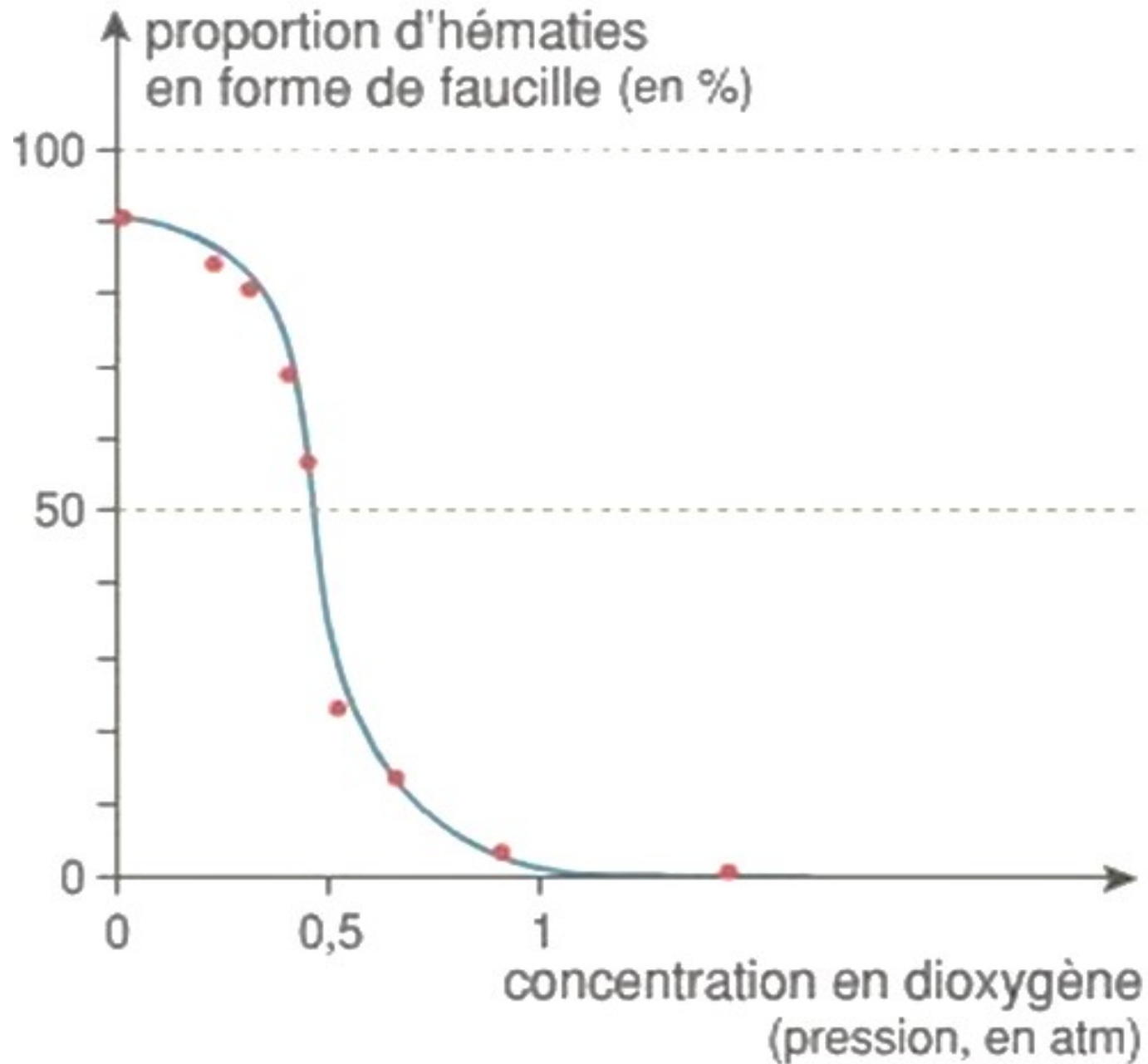
II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

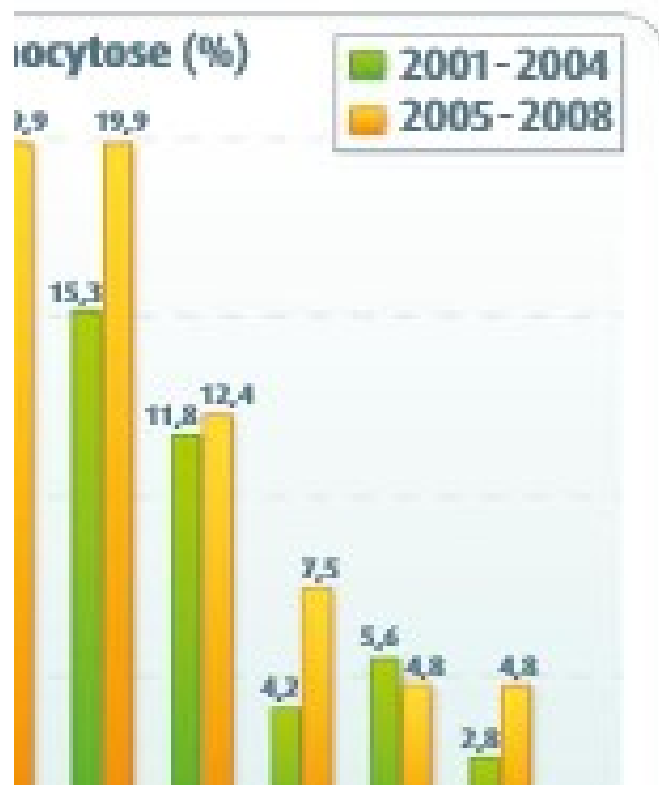
B) Le cancer

Cas de la drépanocytose

Influence de l'environnement sur le phénotype drépanocytaire



Des traitements actuels



La thérapie génique

et 2005-2008 par classe d'âge en France.

L'âge moyen au décès était de 24 ans en 1986, 34 ans en 2001-2004 et 40 ans en 2005-2008.

ou l'alpinisme. Si une crise d'antidouleurs et d'une oxy
Depuis les années 1980, de infections par vaccination

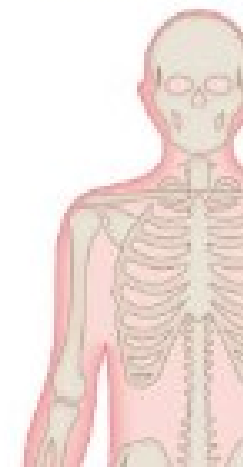


Interview de Marina Cavazzana, pédiatre hématologue à l'hôpital Necker.

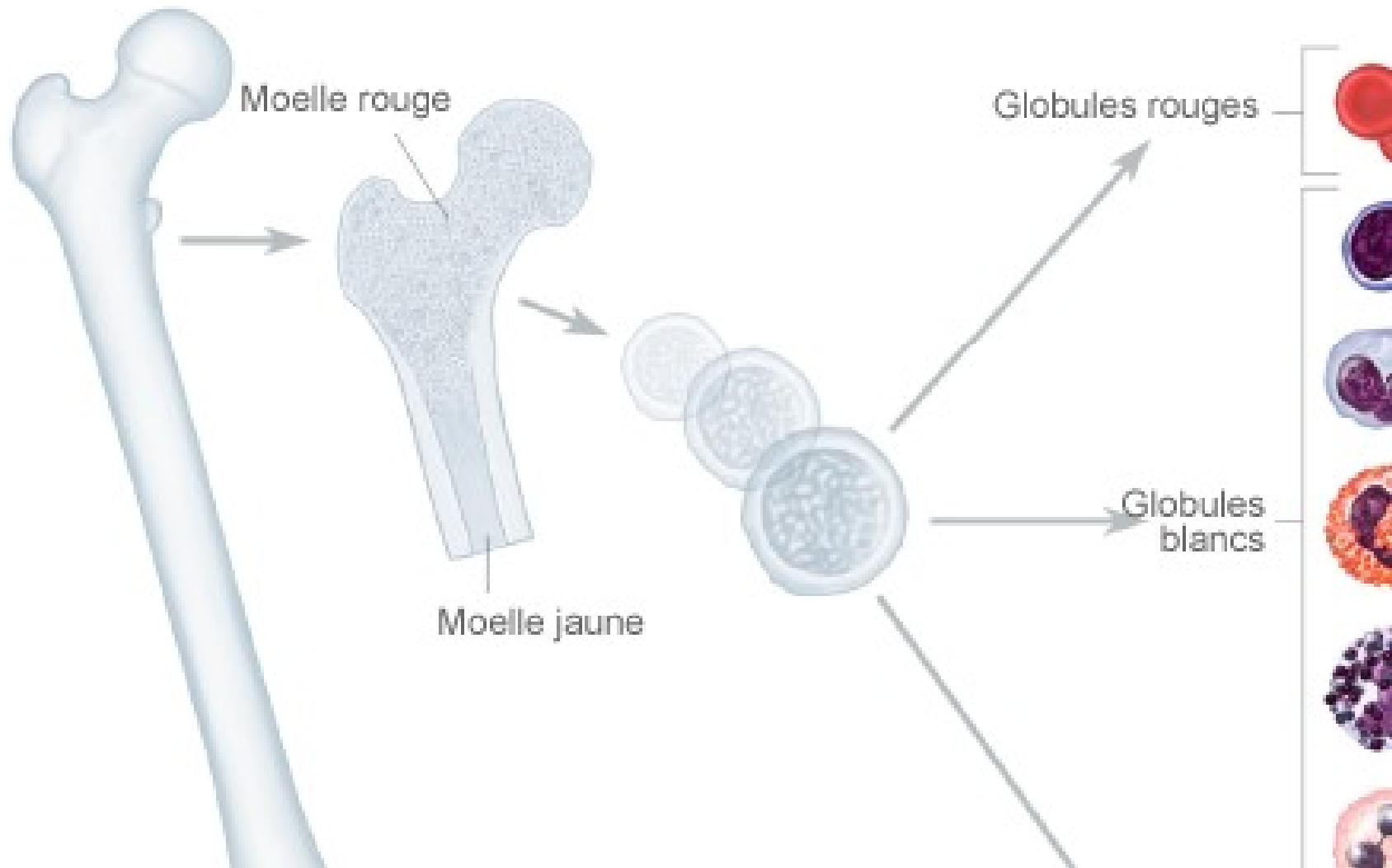
.....

En 2016, pour la première fois, un jeune patient souffrant de drépanocytose est traité à l'aide de ses propres cellules souches prélevées par ponction de la moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur rétroviral. Ce vecteur est dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé auquel on a inséré un allèle sauvage (ou « normal ») du gène de la β -globine. Après une chimiothérapie destinée à éliminer des cellules souches porteuses du gène muté de la β -globine, les cellules souches modifiées sont injectées afin de constituer une nouvelle

traités avec la th
plus aucun sympt
est encore néces
de s'assurer que
indésirables imp



La thérapie génique

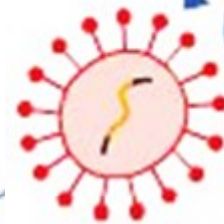


La thérapie génique : drépanocytose



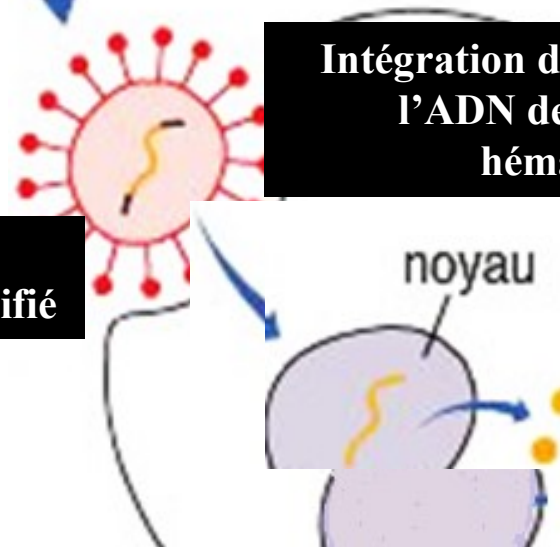
Gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine

Insertion de l'allèle fonctionnel de la chaîne bêta de l'Hb dans un virus inoffensif



Intégration de l'allèle fonctionnel à l'ADN des cellules souches hématopoïétiques

Infection des cellules hématopoïétiques par le virus modifié



Production de GR qui expriment de l'allèle => production de hémoglobine normale

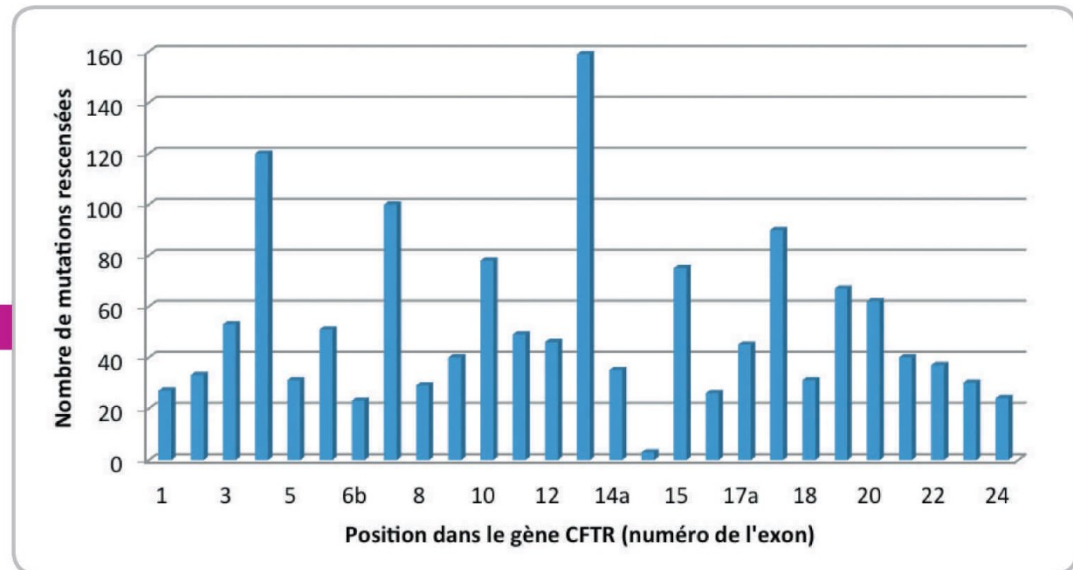
Cas de la mucoviscidose

Une difficulté : des mucoviscidoses

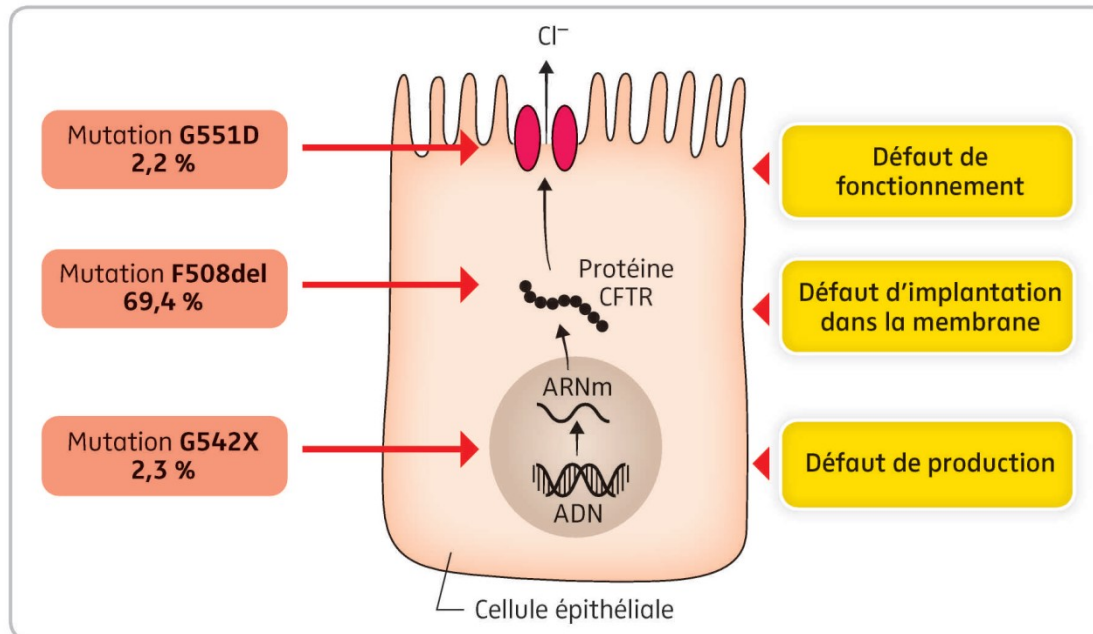
- **Cystic fibrosis mutations database** est une base de données en ligne qui collecte les informations sur les mutations du gène CFTR affectant une cohorte mondiale de malades de la mucoviscidose.

Nombre de mutations différentes du gène CFTR recensées dans le monde en fonction de leur position le long de la séquence du gène CFTR. Cela représente plus de 1400 mutations différentes (*source : Cystic Fibrosis Mutations Database*).

a



Une difficulté : des mucoviscidoses



C **Fréquence et conséquences**
des trois mutations les plus répandues sur la mise en place de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales. Fréquence calculée sur plus de 43 000 mutations recensées au total (source : *Cystic Fibrosis Mutations Database*).

Les traitements actuels : des palliatifs



d La kinésithérapie respiratoire facilite



e La nébulisation d'antibiotiques. Le patient



f

La thérapie protéique

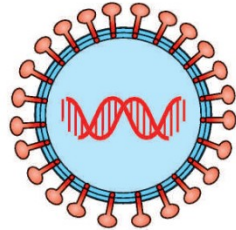


g Le Kalydeco[®], un exemple de thérapie protéique, est un médicament destiné aux patients porteurs de la mutation G551D. Il améliore le fonctionnement de la protéine CFTR. Dans le cas de la mutation F508del, des équipes travaillent activement sur des molécules qui interagiraient

La thérapie génique

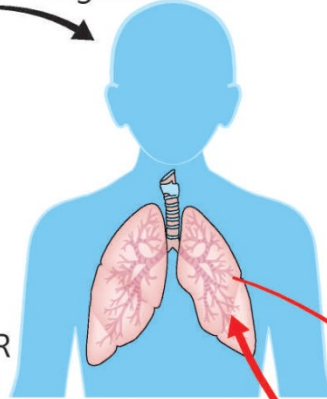
Les premières thérapies IN VIVO

- 1 On intègre l'**allèle CFTR** normal dans un **vecteur**.



Virus rendu inoffensif

- 2 Le **vecteur** est introduit dans l'organe cible.



- 3 Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une **protéine fonctionnelle**.

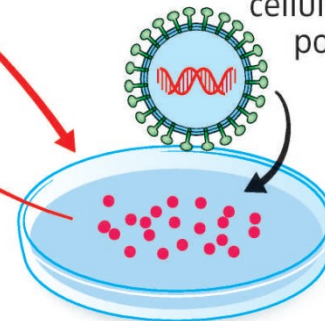
- 4 **Des problèmes à résoudre :** les **virus** déclenchent une **forte réaction inflammatoire** préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc **il faut souvent recommencer** le processus.

- 5 **Une nouvelle piste de recherche : la thérapie EX VIVO**

a) **Prélèvement de cellules souches du patient**

b) Infection de ces cellules par un virus possédant l'allèle CFTR normal

c) **Réimplantation des cellules souches modifiées**



h La thérapie génique consiste à implanter l'allèle CFTR sain dans les cellules épithéliales d'un malade.

Un essai de thérapie génique
couronné de succès

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

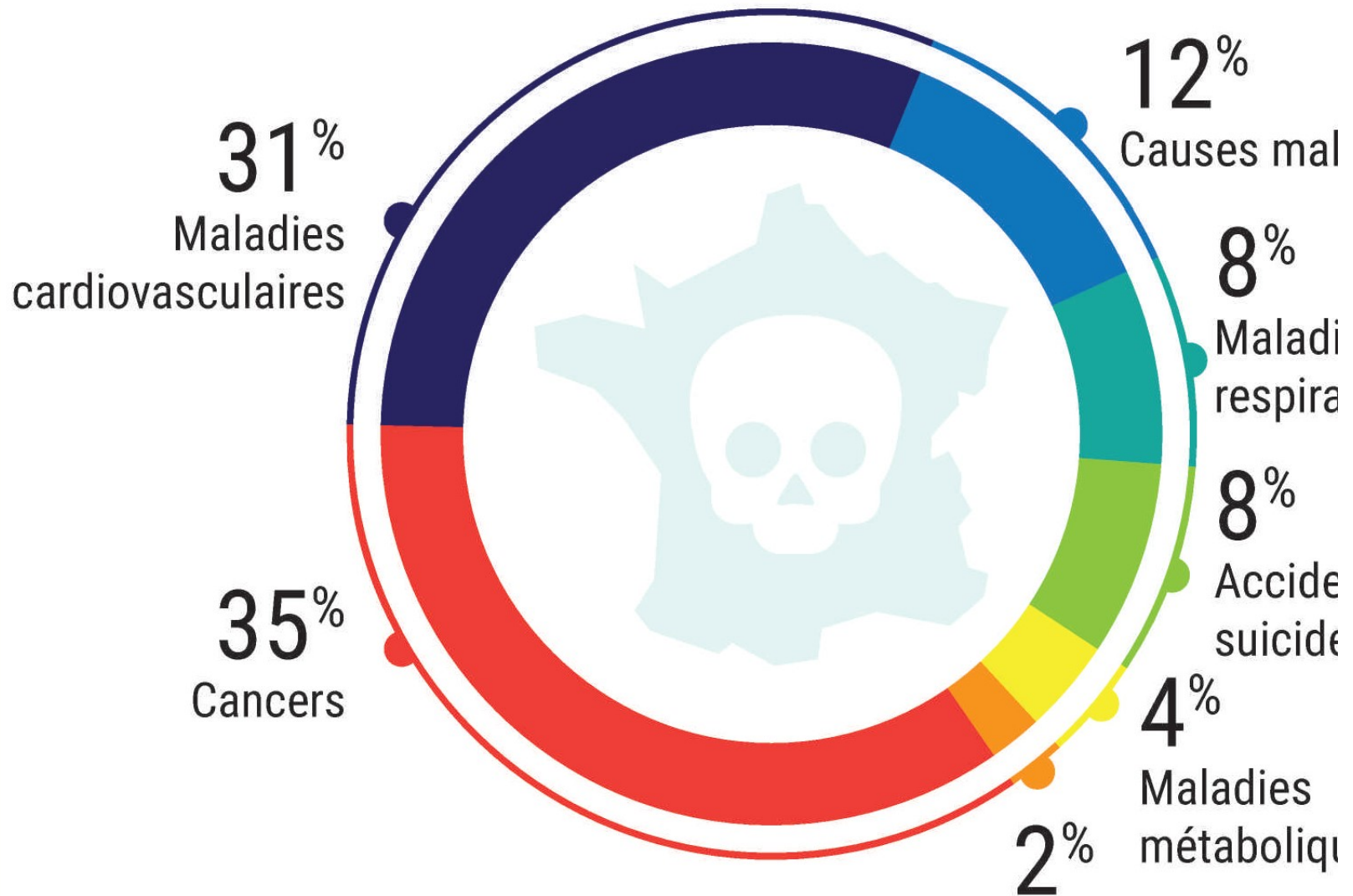
II] Des maladies génétiques

III] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

Cause des décès en France



Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

III] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

B) Le cancer

Symptômes de l'infarctus



Douleur dans la poitrine,
le cou, la mâchoire,
le bras gauche



Souffle court



Nausées
ou vomissements



Anxiété



Sueurs



Étourdissement

Chez la femme, les symptômes sont parfois différents :



Épuisement



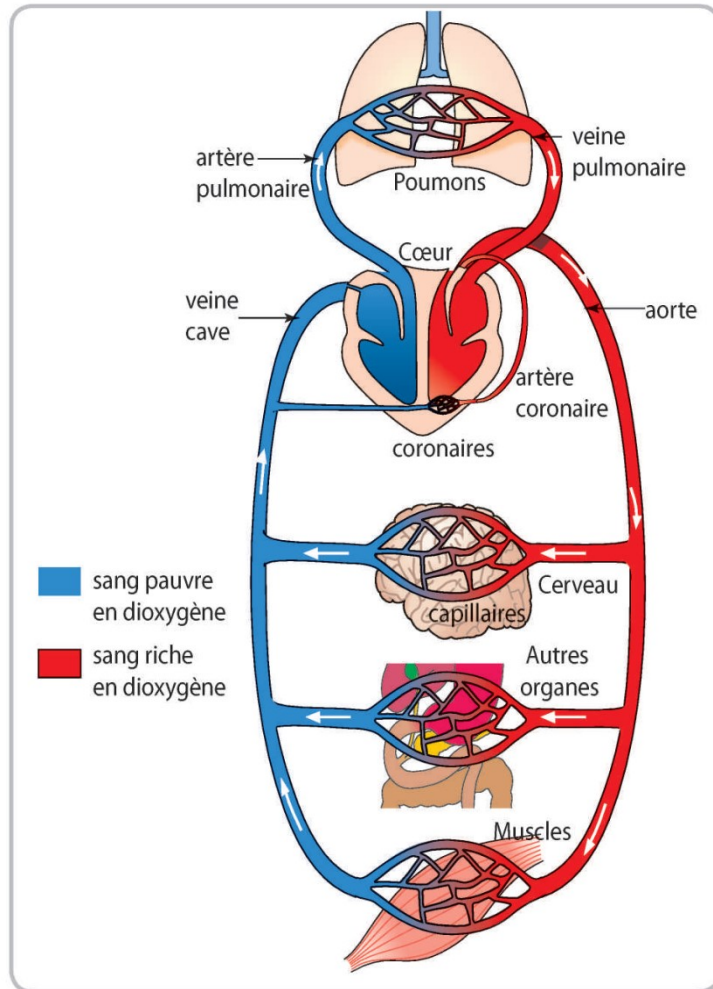
Essoufflement
récurrent



Nausées et perte
d'appétit

a **Principaux symptômes de l'infarctus.** Il est essentiel de prévenir rapidement les secours dès l'apparition des premiers symptômes car l'infarctus peut rapidement provoquer un arrêt cardiaque.

Origine biologique de l'infarctus



e Schéma de la circulation sanguine.

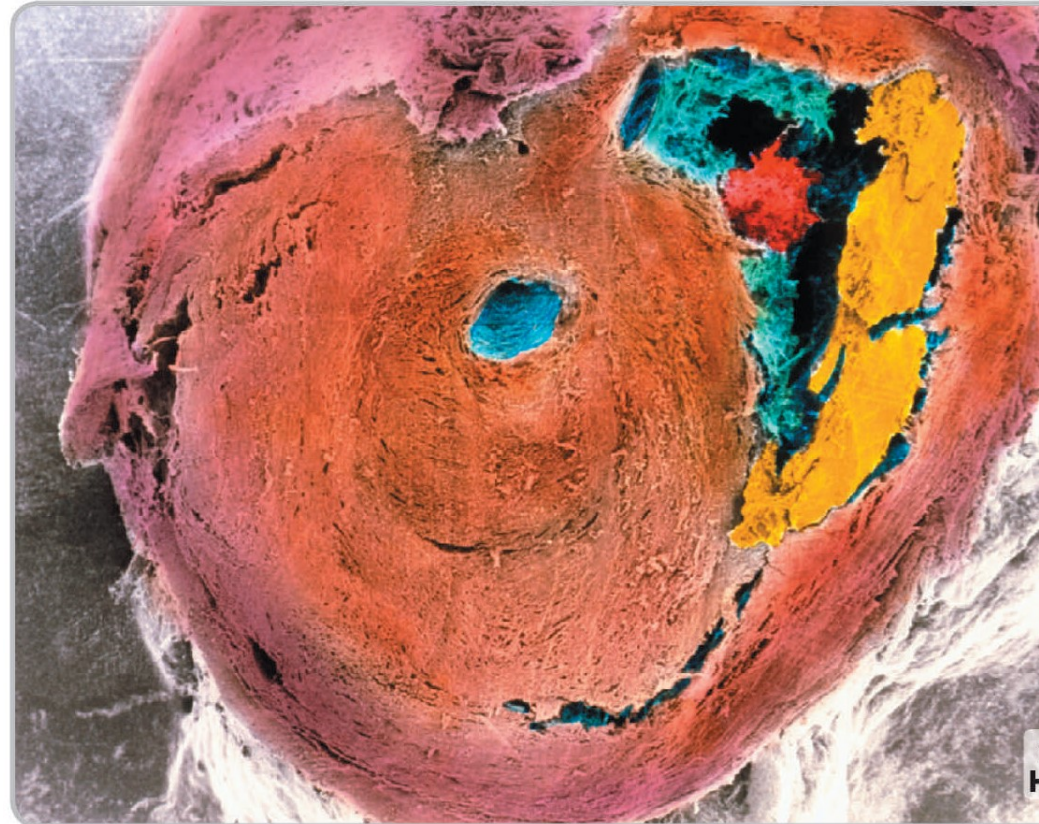


f Coronarographie du cœur montrant le réseau coronarien. Les artères coronaires sont situées directement contre et dans la paroi du muscle cardiaque.

Origine biologique de l'infarctus



g Artère coronaire saine vue en coupe au microscope électronique à balayage (la paroi élastique de l'artère est en brun, les hématies en rouge).



h Artère coronaire avec athérosclérose vue en coupe au microscope électronique à balayage. Une plaque d'athérome constituée d'un dépôt graisseux (en jaune) se forme dans la paroi de l'artère (en brun) et provoque

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

II] Des maladies plurifactorielles

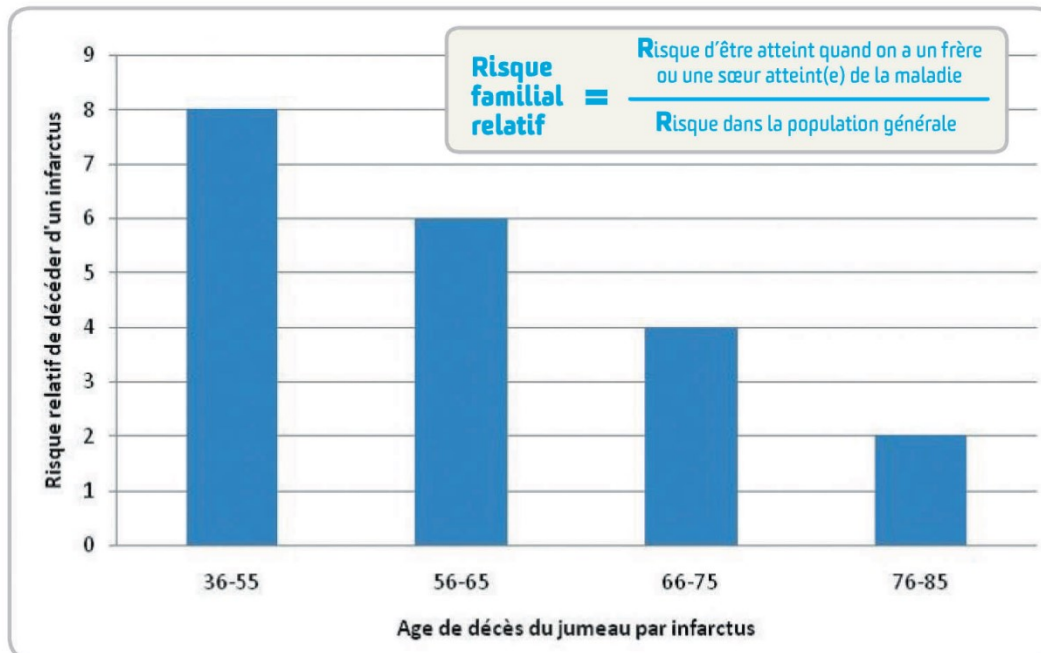
A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

B) Le cancer

Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus



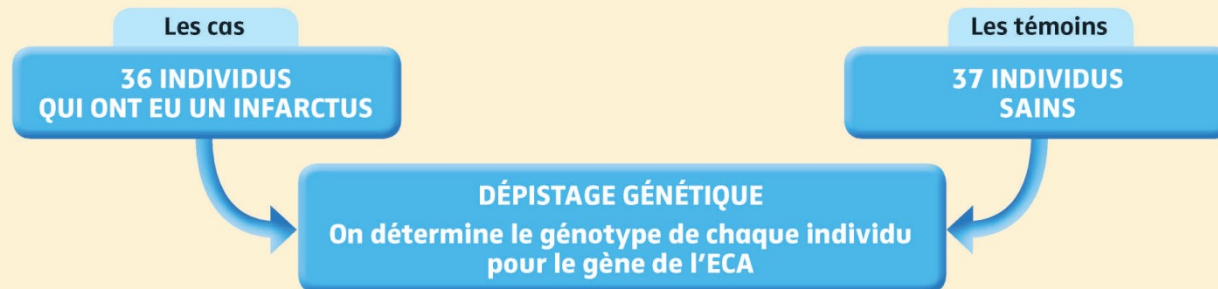
a **Risque relatif de décéder d'un infarctus en fonction de l'âge de décès de son jumeau par infarctus.** Ce risque a été calculé à partir d'une étude épidémiologique portant sur plusieurs dizaines de paires de vrais jumeaux uniquement.

Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

HYPOTHÈSE : Le gène de l'ECA (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine), et plus précisément un de ses deux allèles, l'allèle D (l'autre étant I) est prédisposant à l'infarctus du myocarde.

On met en place une étude épidémiologique CAS / TÉMOINS.

Une telle étude vise à comparer deux groupes d'individus : les CAS, qui ont développé la pathologie étudiée, et les TÉMOINS, qui sont sains.



Génotype	Fréquence observée parmi les cas (qui ont eu un infarctus)	Fréquence observée parmi les témoins (sains)
(D//D)	53 %	27 %
(D//I)	36 %	59 %
(I//I)	11 %	13 %

b Un exemple d'étude cas/témoins réalisée en 2015 afin d'identifier un allèle de prédisposition à l'infarctus du myocarde. Un allèle de prédisposition est un allèle qui, lorsqu'on le possède dans son génotype, augmente la probabilité de développer une pathologie. On teste ici 2 allèles : D et I.

Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

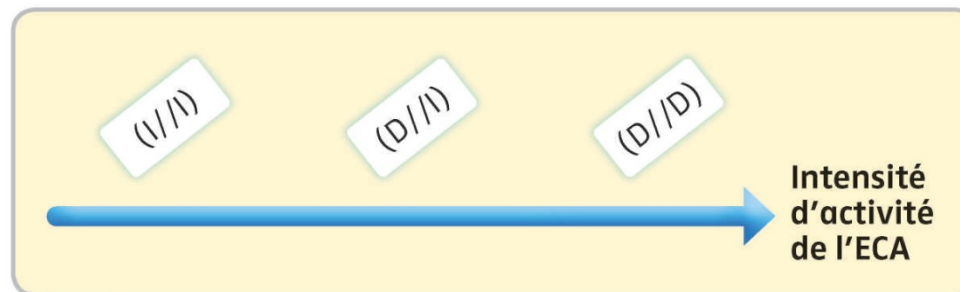
DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

On détermine le génotype de chaque individu pour le gène de l'ECA

Génotype

Fréquence observée parmi les cas
(qui ont eu un infarctus)

Fréquence observée
(s)



f Corrélation entre le génotype d'un individu (possédant les allèles I ou D) et l'intensité de l'activité enzymatique de l'ECA.

..

Angiotensine I
(inactive)

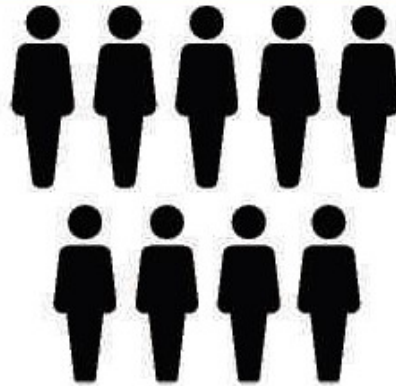
ECA

Angiotensine II
(Protéine qui augmente
la pression artérielle)

c Le rôle de l'ECA : l'ECA est une enzyme qui catalyse la production d'angiotensine II à partir d'angiotensine I.

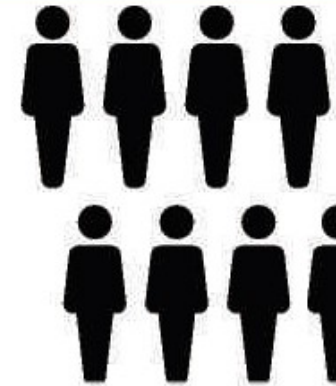
Etude cas-témoin

Étude cas - témoins



Cas

Ex. : victimes
d'infarctus

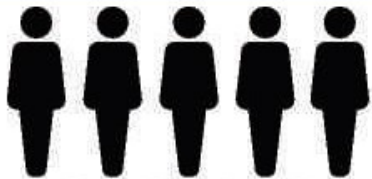


**Témoins
sains**



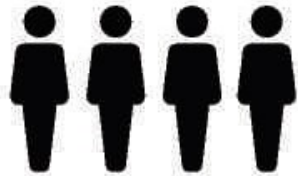
Etude de suivi de cohorte

Suivi de cohortes



Individus sains
sans le facteur testé

Ex. bonne hygiène de vie



Individus sains
avec le facteur testé

Ex. mauvaise hygiène

Suivi de l'incidence
de la pathologie
dans chaque groupe
au cours du temps

Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

Groupe	1 (les plus adhérents)	2	3	4 (les moins adhérents)
Score d'adhésion	1 à 7	7,5 à 10	10,5 à 13	13,5 à 24,5
Nombre d'individus	344	339	308	320

c Répartition des individus en 4 groupes selon leur score d'adhésion aux recommandations de la FFC.

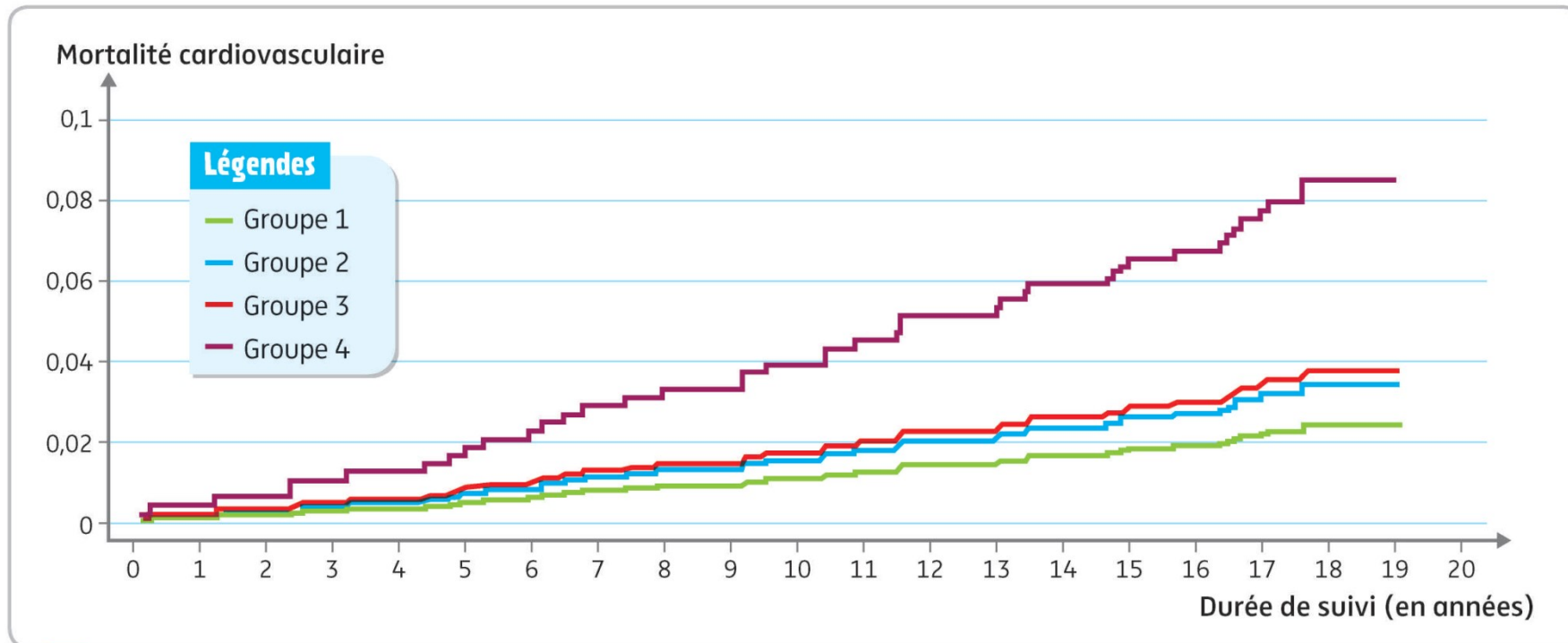
	Score
Tabac	
Non-fumeur	0
Ex-fumeur	1
Fumeur	2
Tabagisme en cigarettes par jour pour les fumeurs réguliers	
Q1 (1-8)	1
Q2 (9-15)	2
Q3 (17-20)	3
Q4 (23-60)	4
Score diététique (points)	
Q1 (12-20) (les plus adhérents)	1
Q2 (21-23)	2
Q3 (24-25)	3
Q4 (26-35) (les moins adhérents)	4

	Score
Activité physique	
Pas d'activité physique régulière	2
Activité physique modérée environ chaque semaine	1
Activité physique intense au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine	0,5
Activité physique intense au moins 20 minutes et au moins 3 fois par semaine	0
Indice de masse corporelle	
< 25 kg/m ²	0
> 25 et < 30 kg/m ²	0,5
> 30 et < 40 kg/m ²	1
> 40 kg/m ²	2

b Extrait d'un document permettant de calculer un score d'adhésion aux recommandations de la FFC. Plus le score est faible et plus le sujet adhère à ces recommandations. La consommation d'alcool, la pression artérielle, la cholestérolémie, la glycémie à jeun ont été également pris en compte.

Le calcul du score diététique tient compte de différents types d'aliments. Plus la consommation de sucres, acides gras saturés et sel est élevée et celle de fibres, fruits, légumes, poisson et acides gras insaturés est faible, plus le score diététique est élevé.

Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus



d Proportion d'individus décédés d'une maladie cardio-vasculaire dans chaque groupe au cours du temps.

Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

relatif

1,0

1,1

1,3

3,4

e Risque relatif (RR) pour la mortalité cardio-vasculaire.

Le risque relatif d'un groupe est calculé en divisant la proportion dans ce groupe par celle du groupe témoin. Il permet d'estimer la probabilité qu'un individu de décéder d'une maladie cardio-vasculaire, par rapport à un individu du groupe témoin. Par exemple, un individu du groupe 4 a 3,4 fois plus de risque de mourir d'une maladie cardio-vasculaire que l'individu du groupe 1.

Groupe	Risque
1 (les plus adhérents)	1,0
2	1,1
3	1,3
4 (les moins adhérents)	3,4

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

B) Le cancer

1. La cancérisation

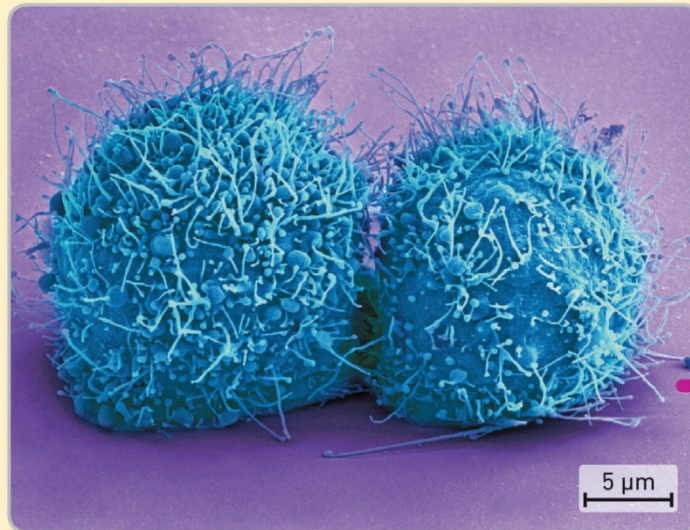
Propriétés des cellules cancéreuses

1 CARACTÉRISER les cellules cancéreuses

Henrietta Larcks (1920-1951) consulte en 1951 à l'hôpital de Baltimore. On lui diagnostique un cancer du col de l'utérus et on prélève certaines de ses cellules cancéreuses. Contrairement aux autres cellules cultivées *in vitro* à l'époque, qui meurent rapidement, les cellules HeLa survivent et prolifèrent à une vitesse incroyable. Ces cellules sont encore, plusieurs décennies après le décès d'Henrietta Larcks, utilisées dans de nombreux laboratoires de recherche du monde entier.

« Non seulement les cellules d'Henrietta survivaient, mais elles se développaient à une vitesse prodigieuse... Le volume des cellules filles doublait toutes les 24 heures ; elles s'empilaient par centaines sur des centaines d'autres, s'accumulaient par millions. Elles poussaient comme du chien-dent. Tant qu'elles étaient nourries et maintenues au chaud, les cellules cancéreuses d'Henrietta semblaient impossibles à arrêter. »

Source : extrait de *La vie immortelle* de Henrietta Lacks, R. Skloot.



Cellules HeLa qui viennent de se diviser (MEB).



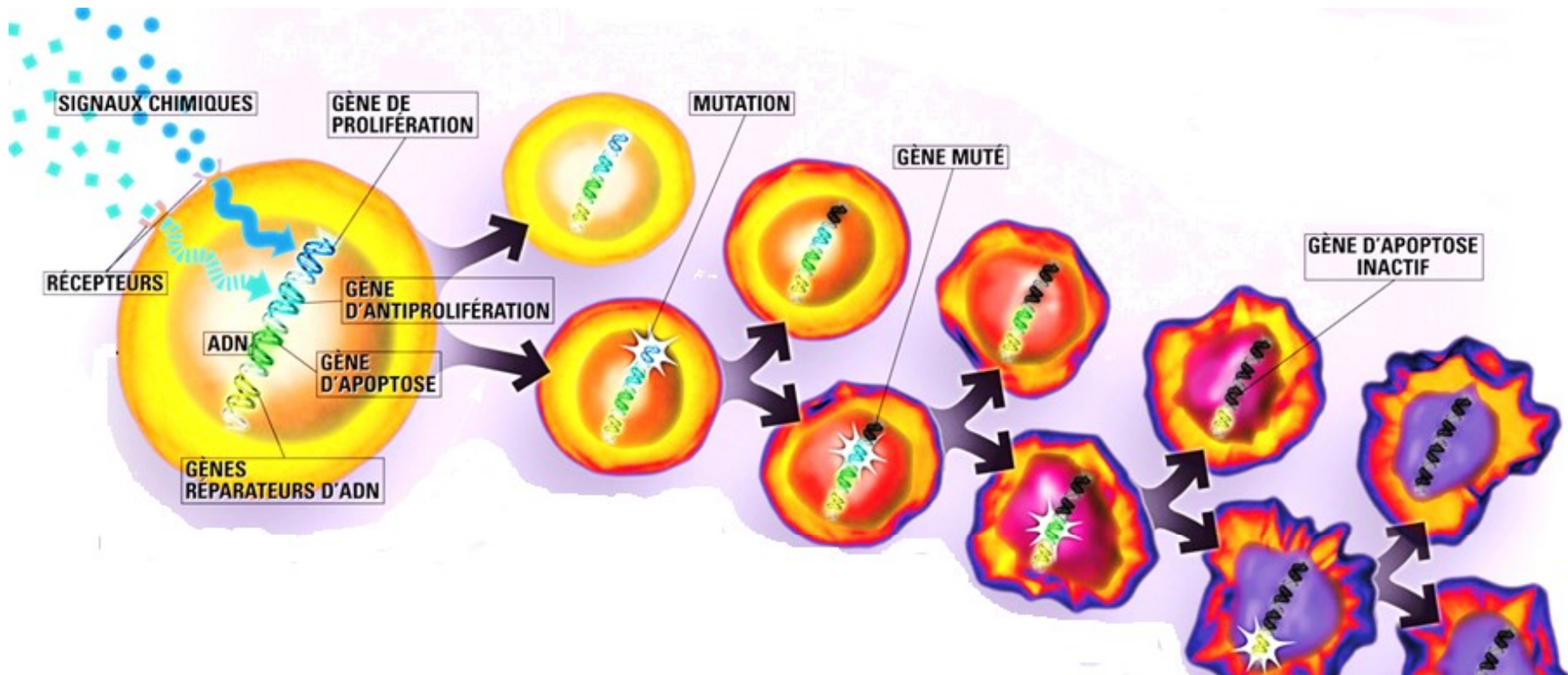
a L'histoire des cellules HeLa.

Propriétés des cellules cancéreuses



c Cellules cancéreuses envahissant le tissu pulmonar

Apparition de cellules cancéreuses



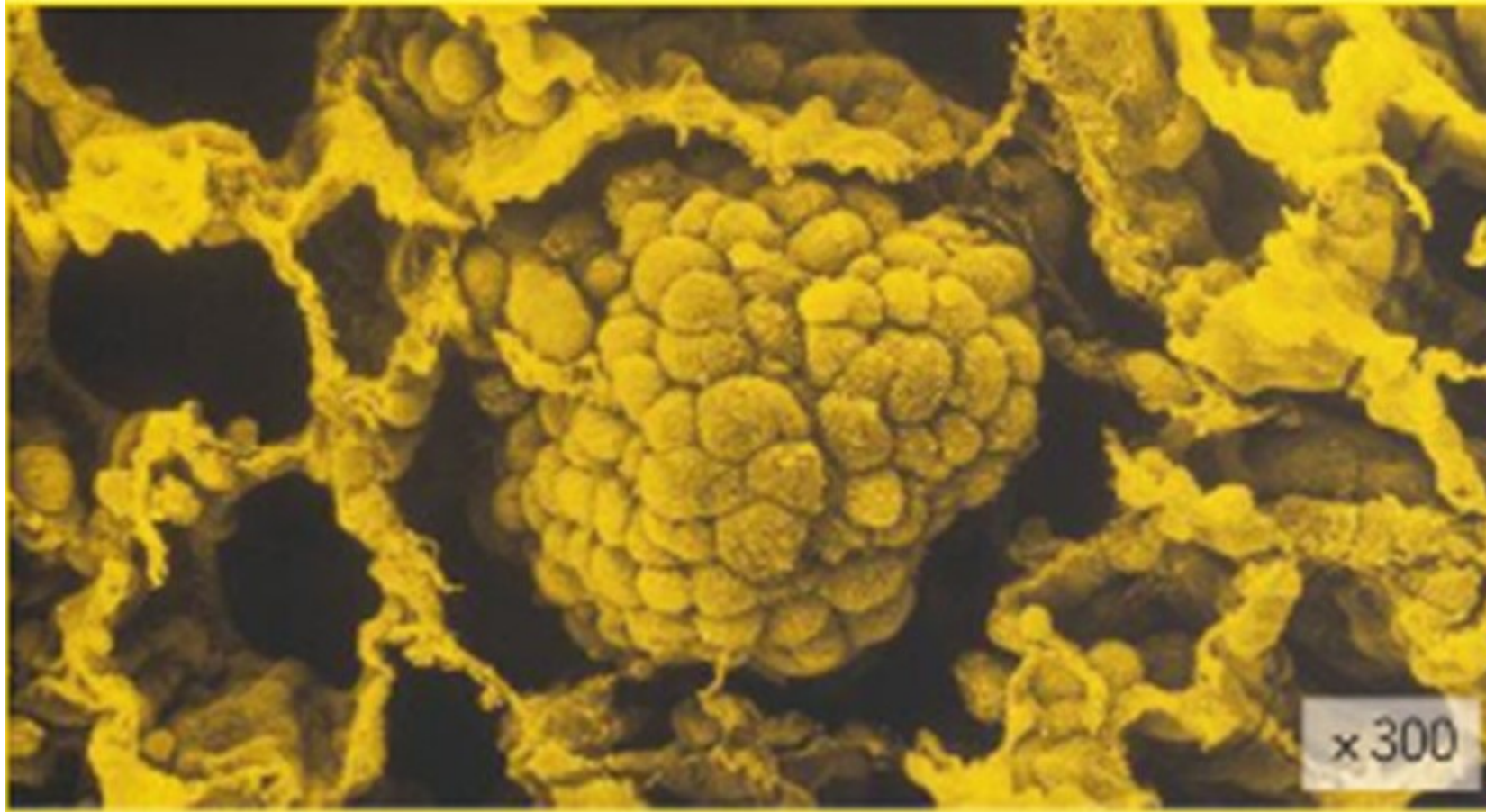
Suite aux mutations successives, les cellules peuvent devenir cancéreuses si :

- deviennent immortelles

- Ne réalisent plus leur fonction

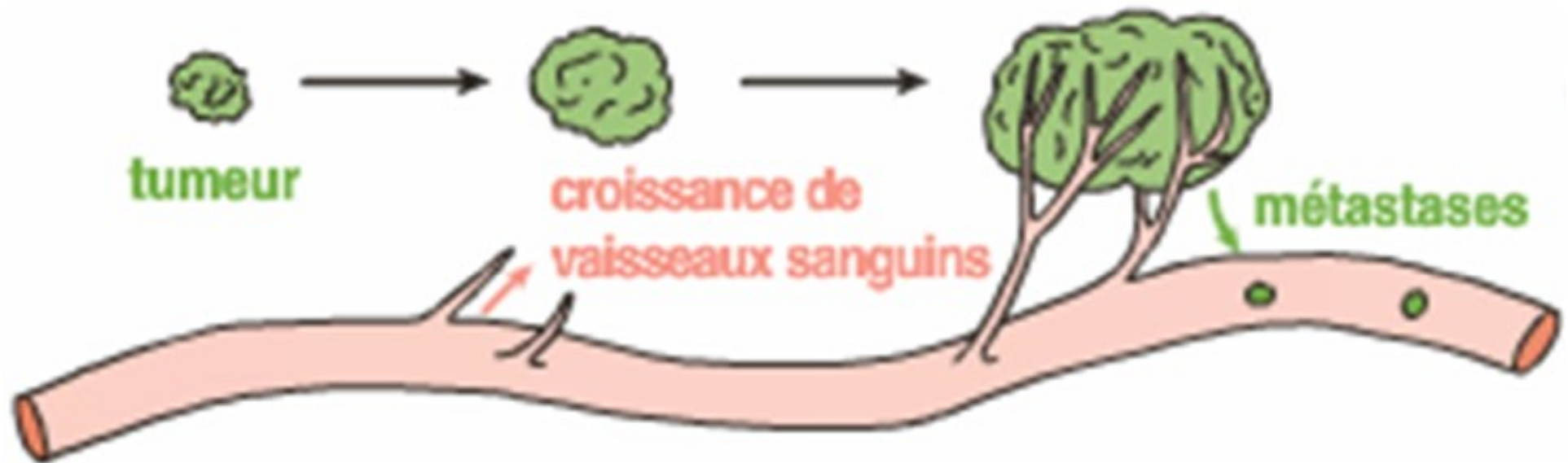
- se multiplient de façon anarchique

La formation d'une tumeur

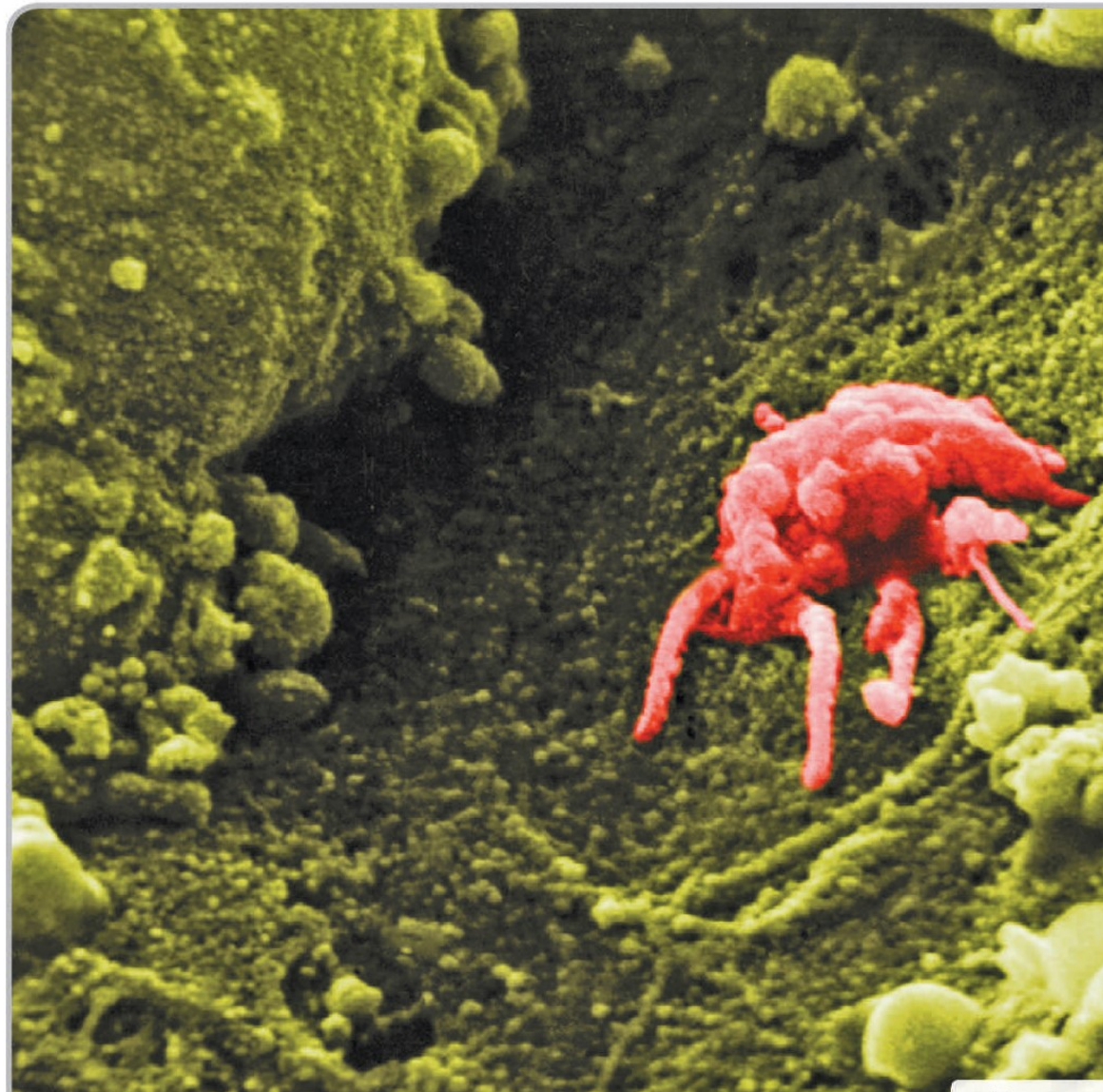


Petite tumeur au milieu d'alvéoles pulmonaires

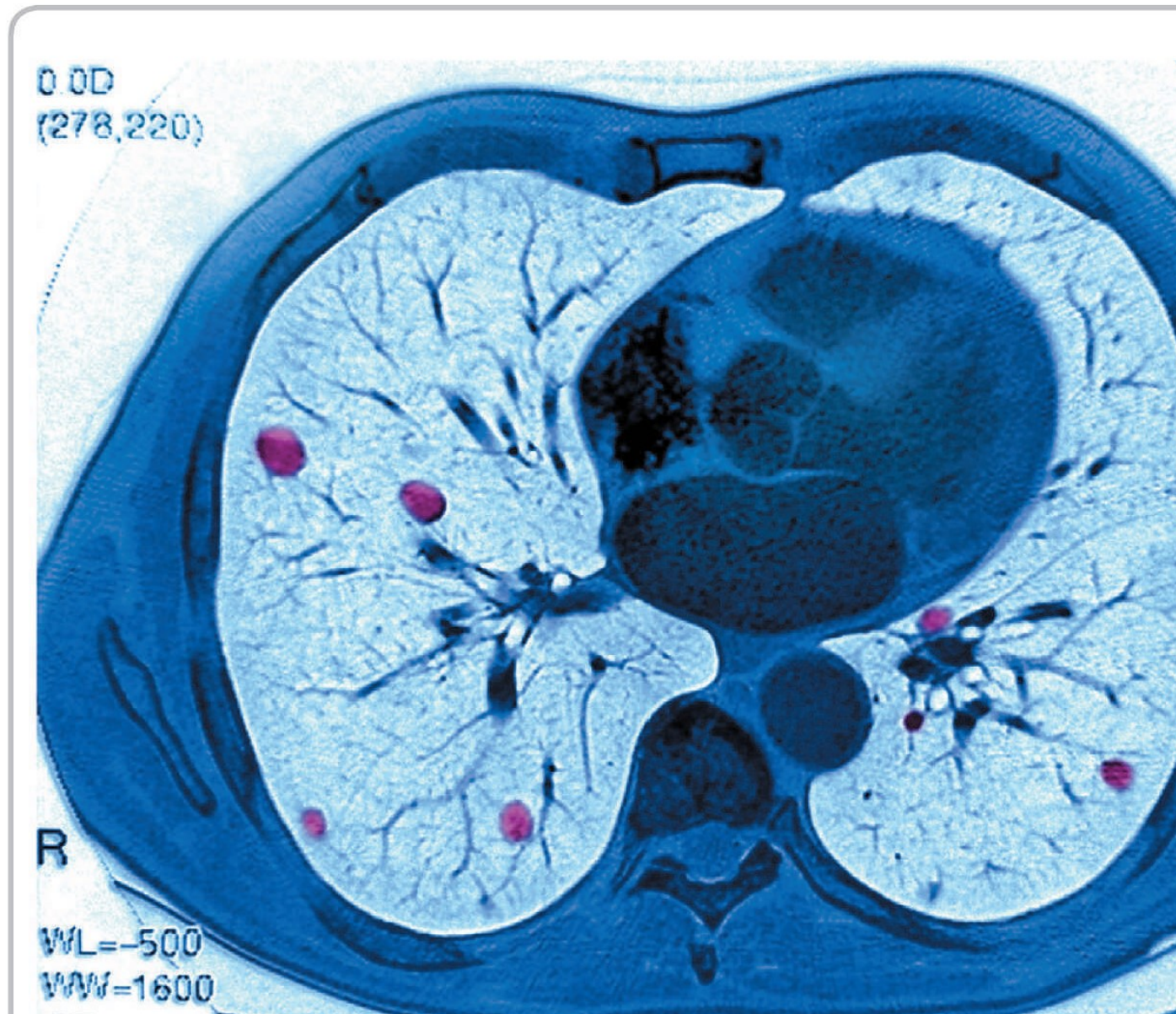
Evolution de la tumeur



La formation de métastases



Formation de métastases



Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

B) Le cancer

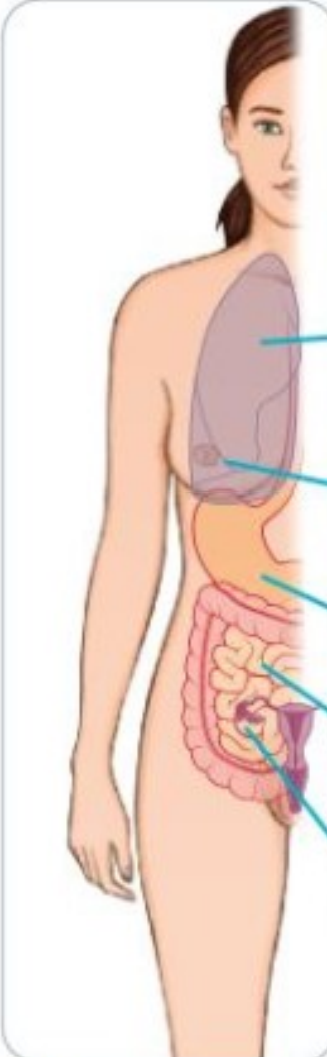
1. La cancérisation

2. Des facteurs de risque génétiques

Nature de la cellule mutée et prédisposition héréditaire



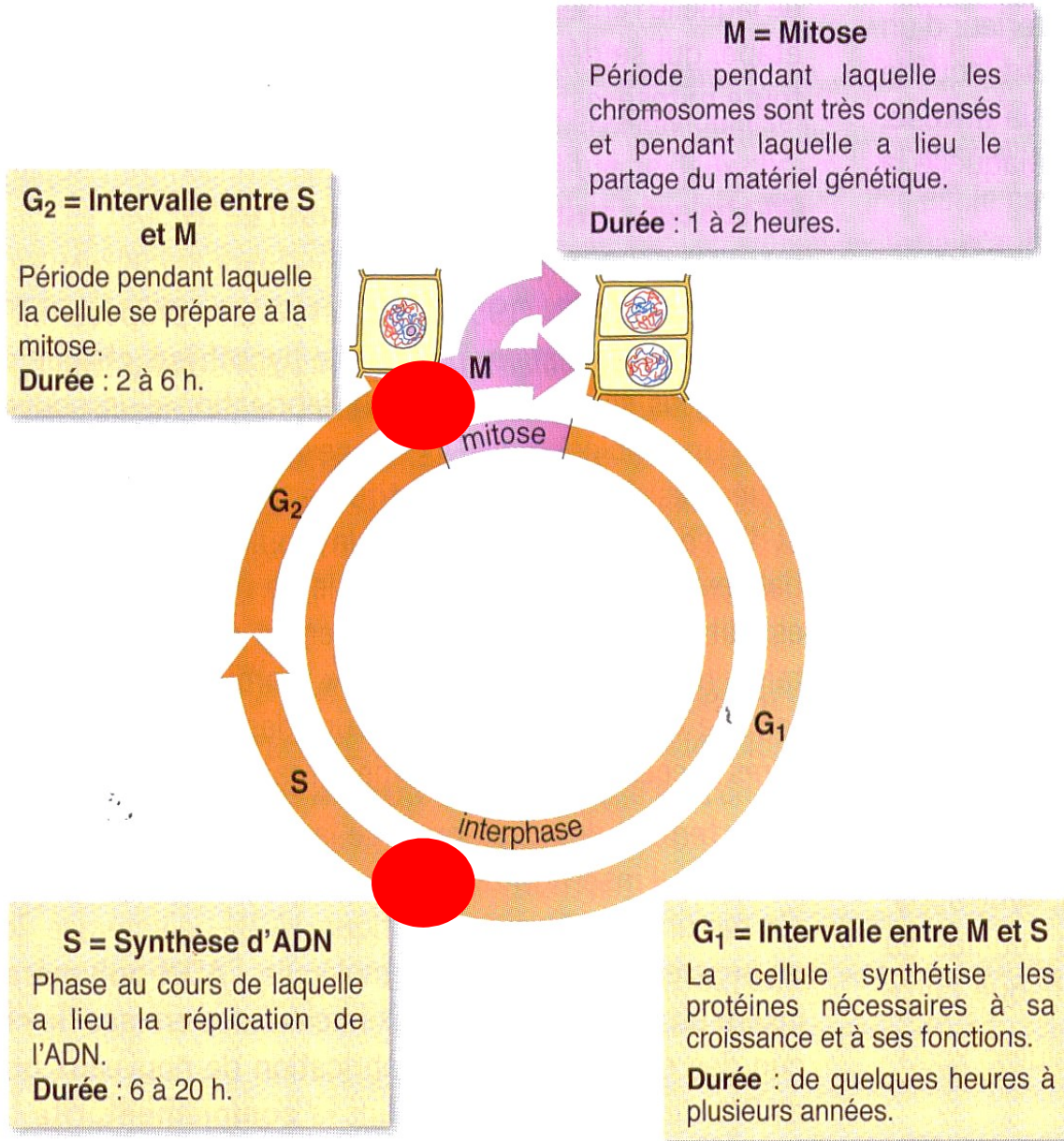
Mutations des gènes de la P53



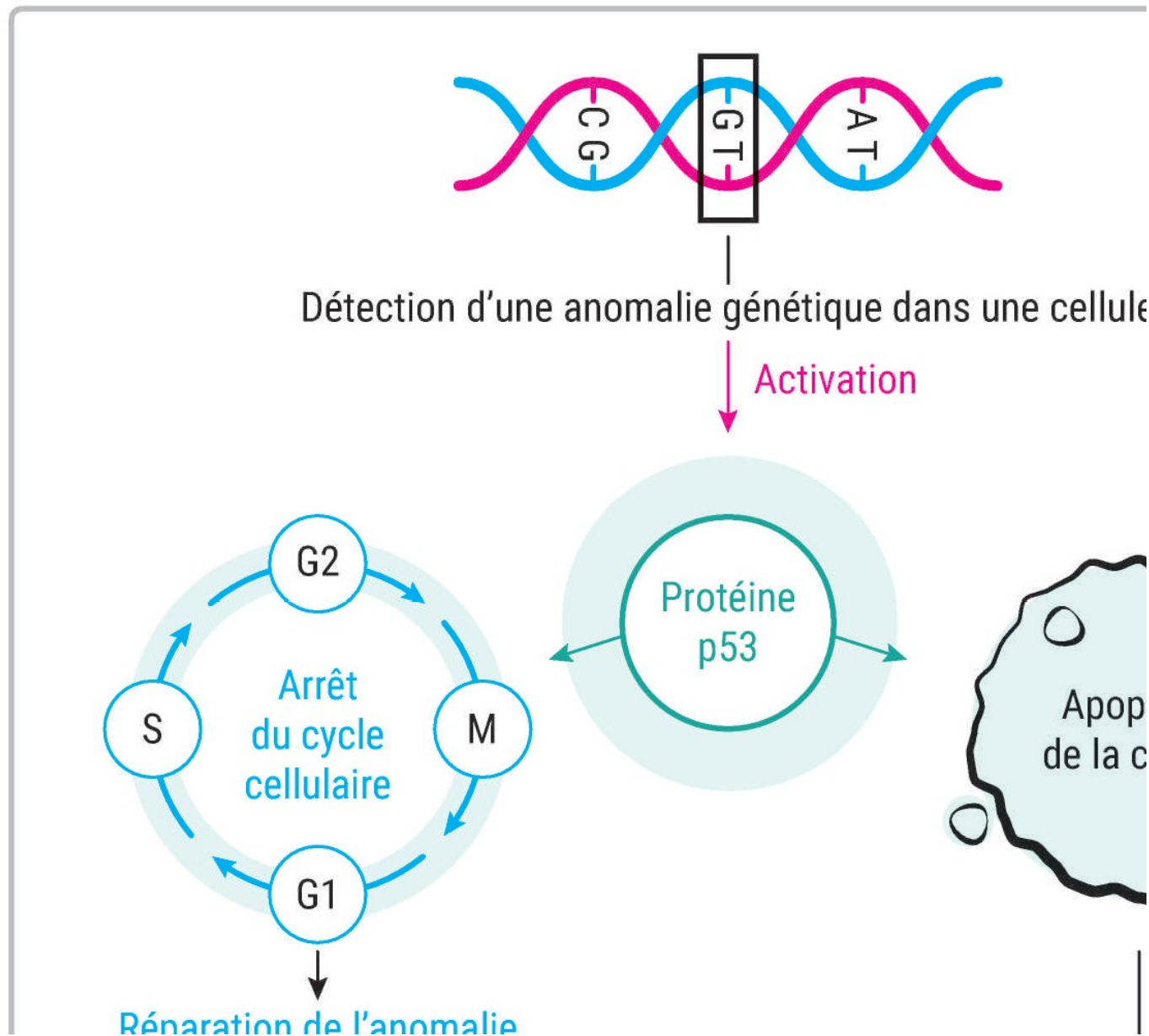
Type de cancer	P mut
Poumon	
Sein	
Estomac	
Côlon	
Ovaire	

2 Pourcentage de personnes présen

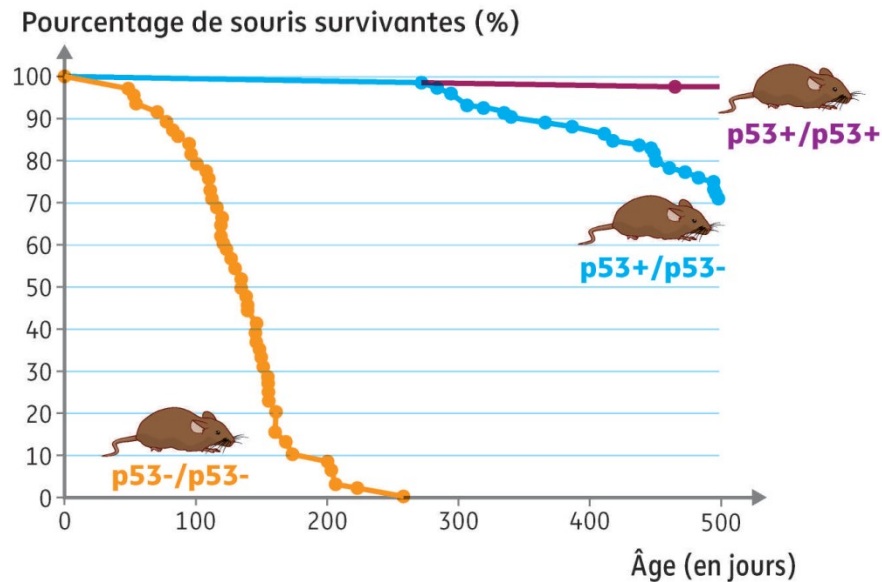
Action de la protéine P53



Action de la protéine P53



Action de la protéine P53



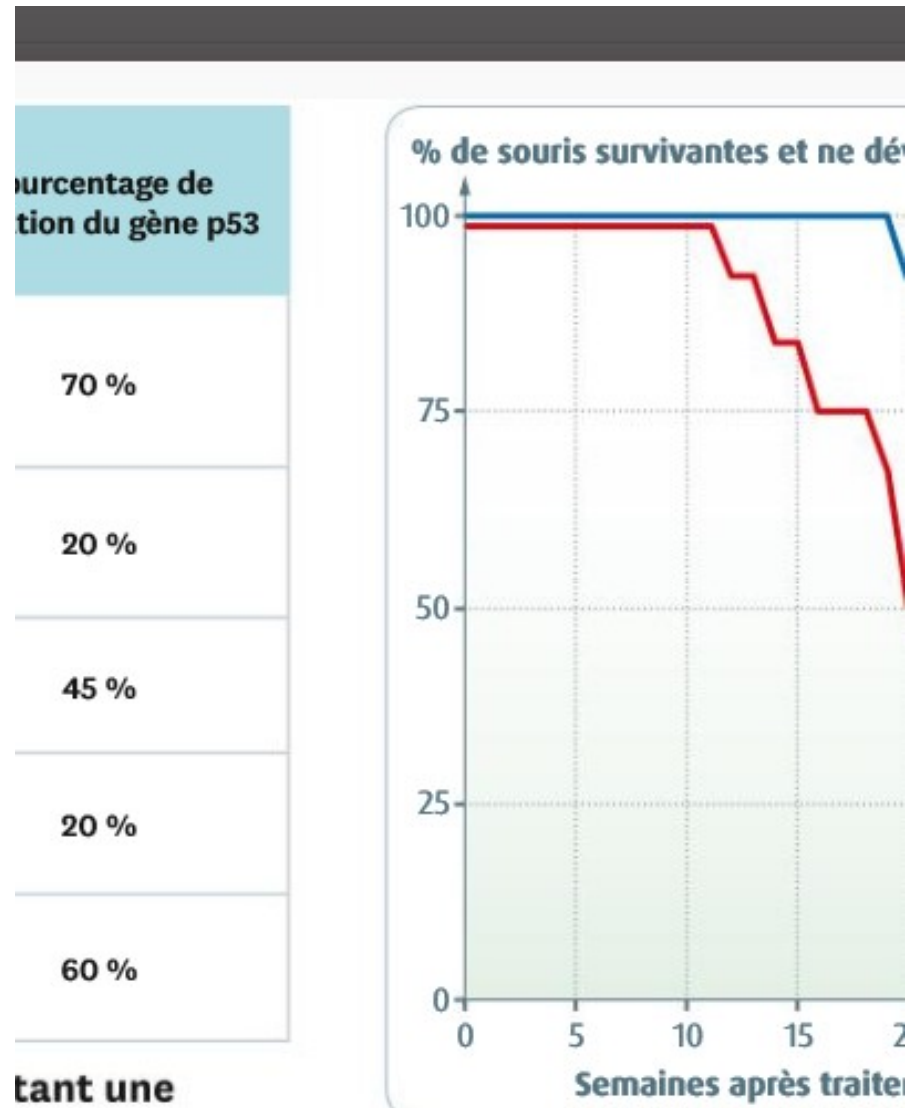
- La durée de vie normale d'une souris est de 2 à 3 ans.
- L'allèle p53+ code une protéine fonctionnelle et l'allèle p53- est un allèle muté codant une protéine non fonctionnelle.
- Des tumeurs ont été observées sur la grande majorité des souris mortes pendant l'expérience.

Suivi de la mortalité chez des souris homozygotes et hétérozygotes pour le gène de la p53.

d Expérience réalisée chez des souris de génotype différents. Le gène de la p53 est impliqué dans plus de 50 % des cancers.

Remarque : en conditions réelles, une mutation du gène de la p53 peut survenir au cours de la vie d'un individu dans une cellule somatique ou bien un allèle muté du gène de la p53 peut être hérité d'un des deux parents.

Action de la protéine P53



D'autres allèles de prédisposition



Angelina Jolie dans *Tomb Raider*.

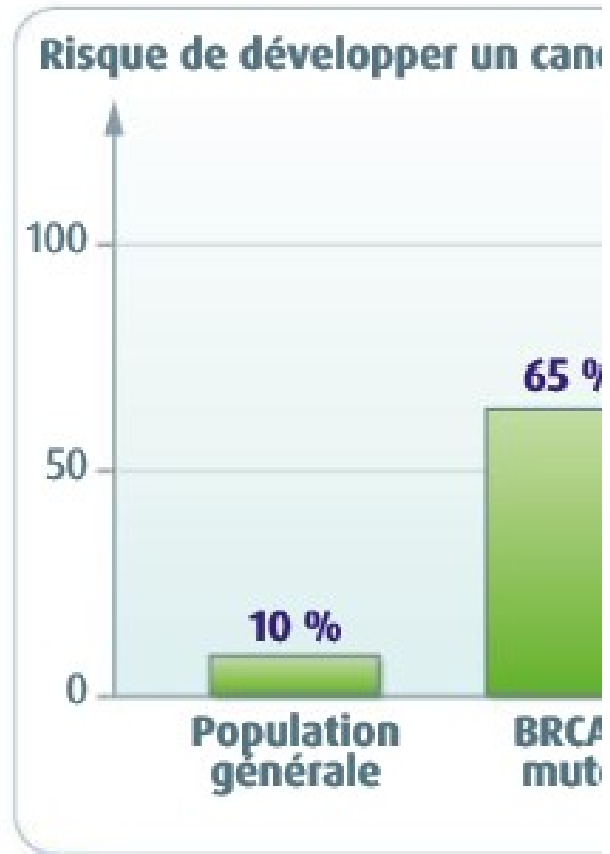
En 2013, l'actrice choisit de se faire enlever les deux

D'autres allèles de prédisposition

Ce dernier se fixe sur un récepteur situé sur les vaisseaux

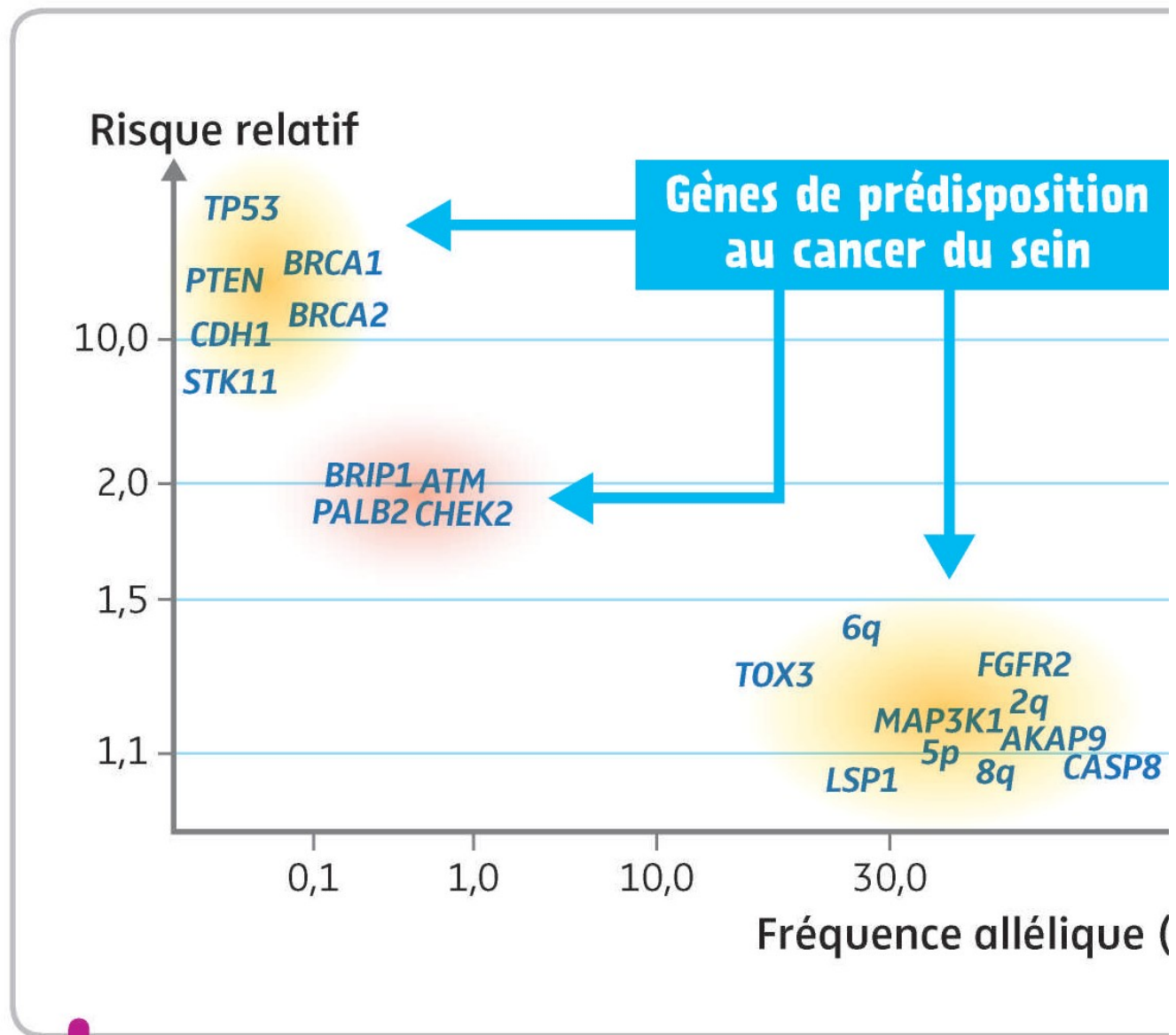


ur de croissance
certains cancers



6 Risque de développer
à la mutation des gènes

D'autres allèles de prédisposition



Risque relatif de développer un cancer du sein chez

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

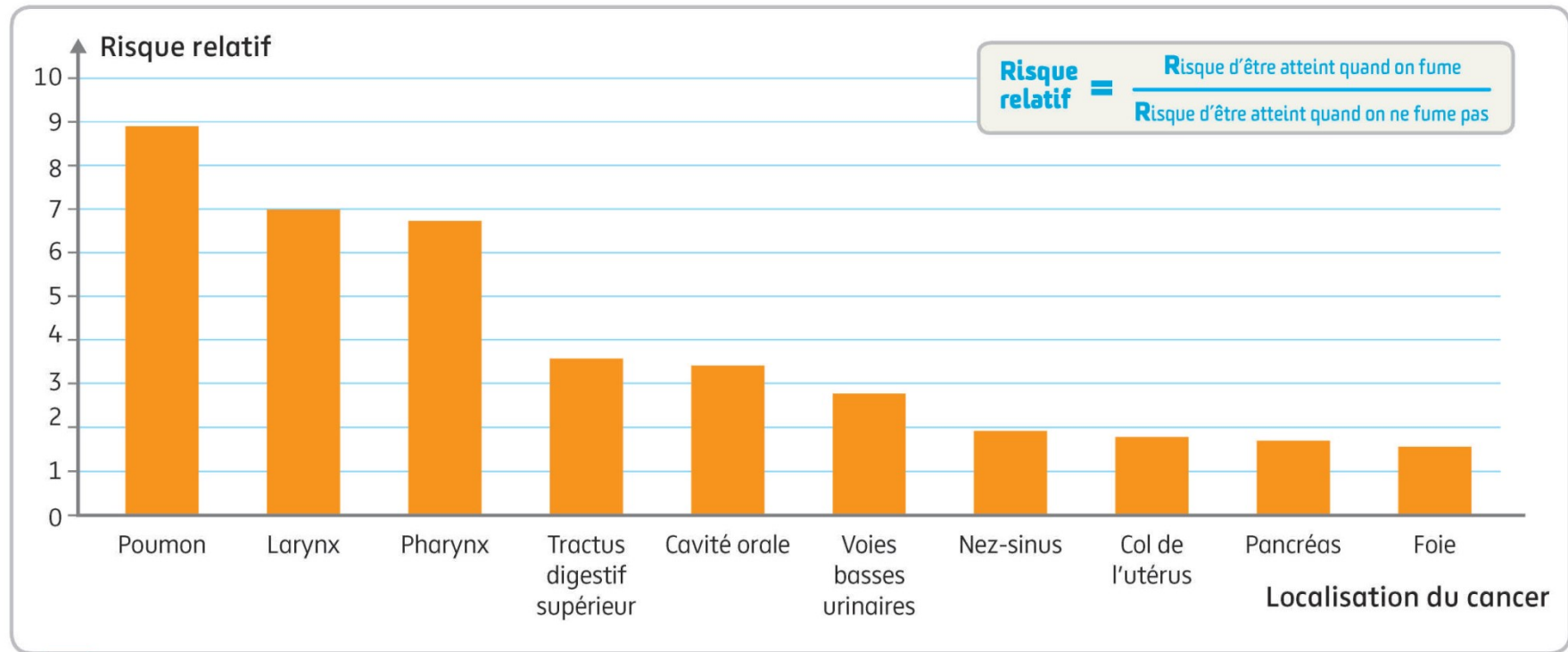
B) Le cancer

1. La cancérisation

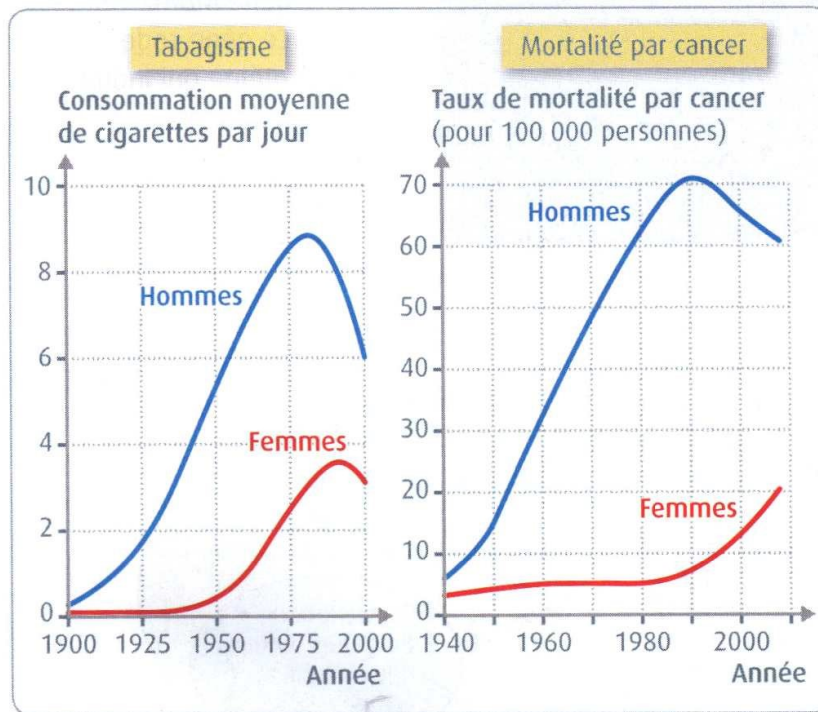
2. Des facteurs de risque génétiques

3. Des facteurs de risque environnementaux

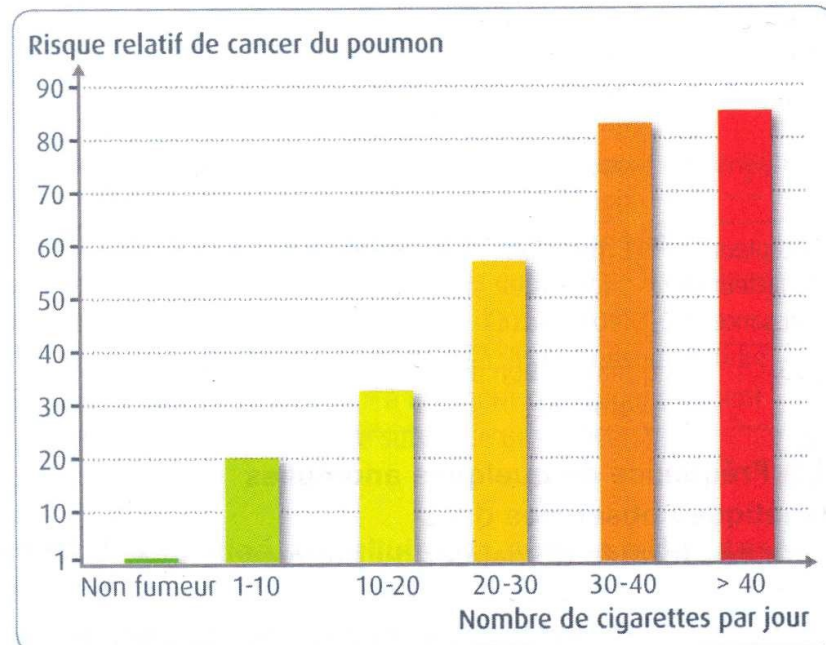
Effet des facteurs chimiques : le tabac



Effet des facteurs chimiques : le tabac



1 Évolution de la consommation journalière de cigarettes et de la mortalité par cancer du poumon chez les hommes et les femmes en France. En 2005, 30 651 cancers du poumon ont été diagnostiqués et 26 624 personnes sont décédées des suites de cette maladie. L'incidence de ce cancer est en net recul chez les hommes, mais augmente de 5,1% par an chez les femmes.

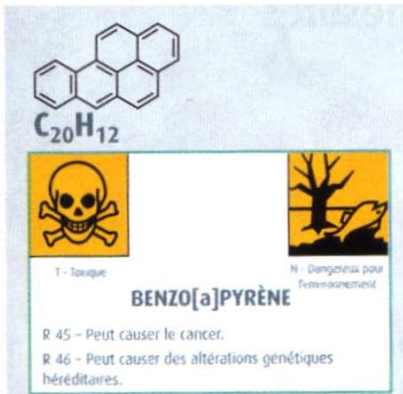


2 Relation entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et le risque relatif de développer un cancer du poumon.



Effet des facteurs chimiques : le tabac

Fiche toxicologique du benzopyrène



C₂₀H₁₂

T - Toxique

H - Dangereux pour l'environnement

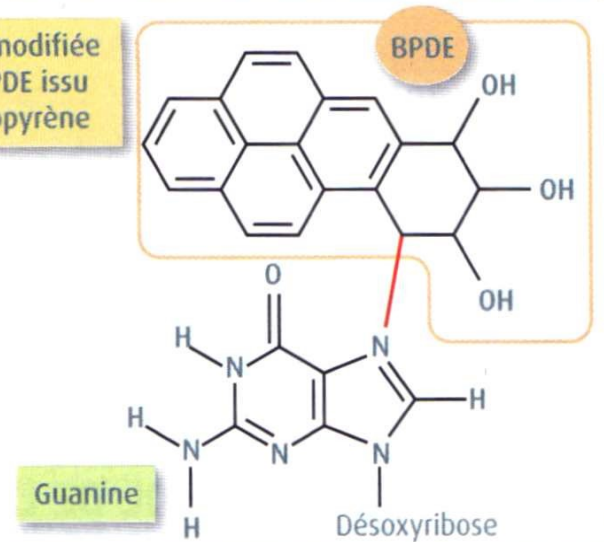
BENZO[a]PYRÈNE

R 45 - Peut causer le cancer.
R 46 - Peut causer des altérations génétiques héréditaires.

Guanine



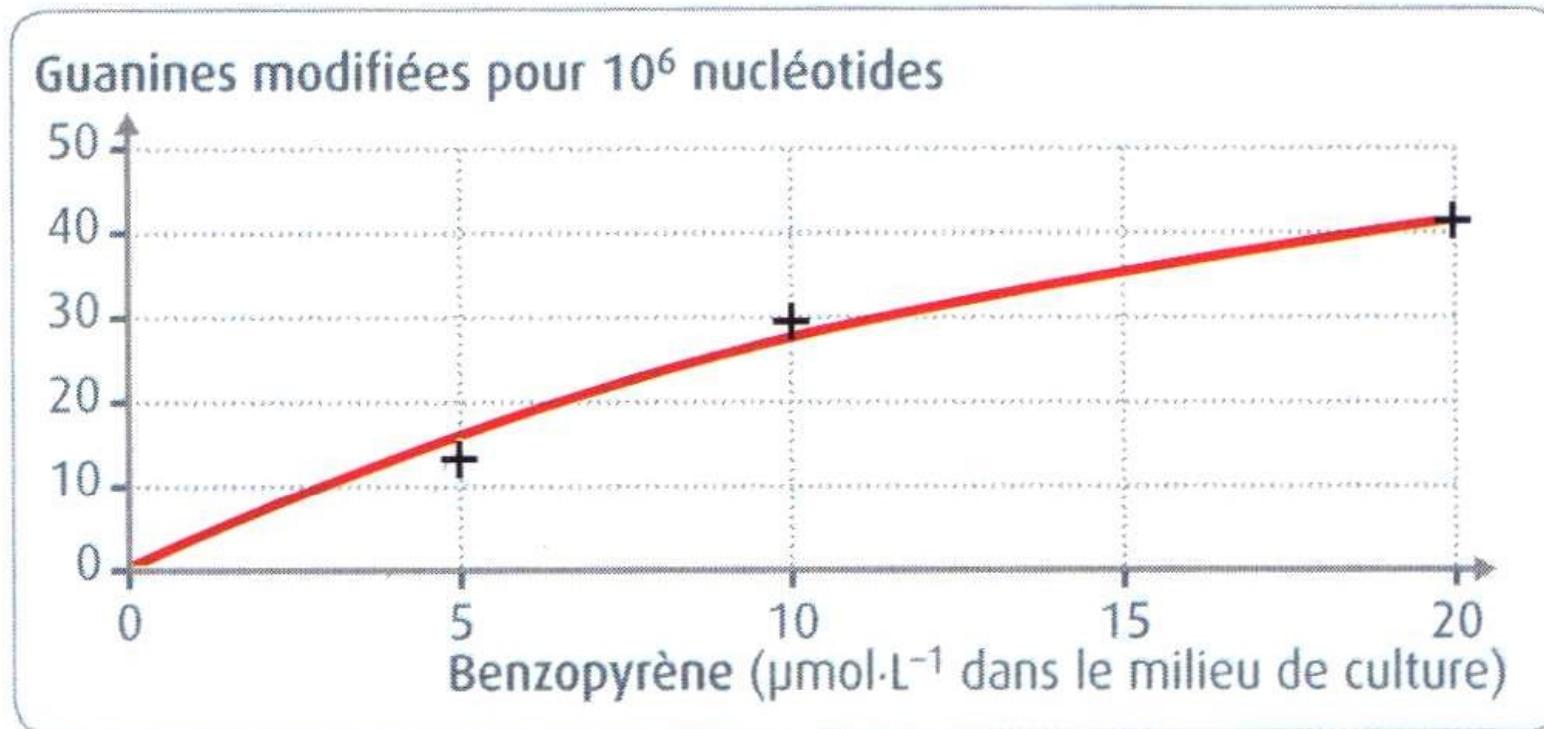
Guanine modifiée par le BPDE issu du benzopyrène



5 Un composé de la fumée du tabac : le benzopyrène.

Dans les cellules, il est transformé en un composé très réactif, le BPDE, qui peut réagir avec la guanine de l'ADN. La guanine ainsi modifiée s'apparie non plus avec une cytosine, mais avec une adénine.

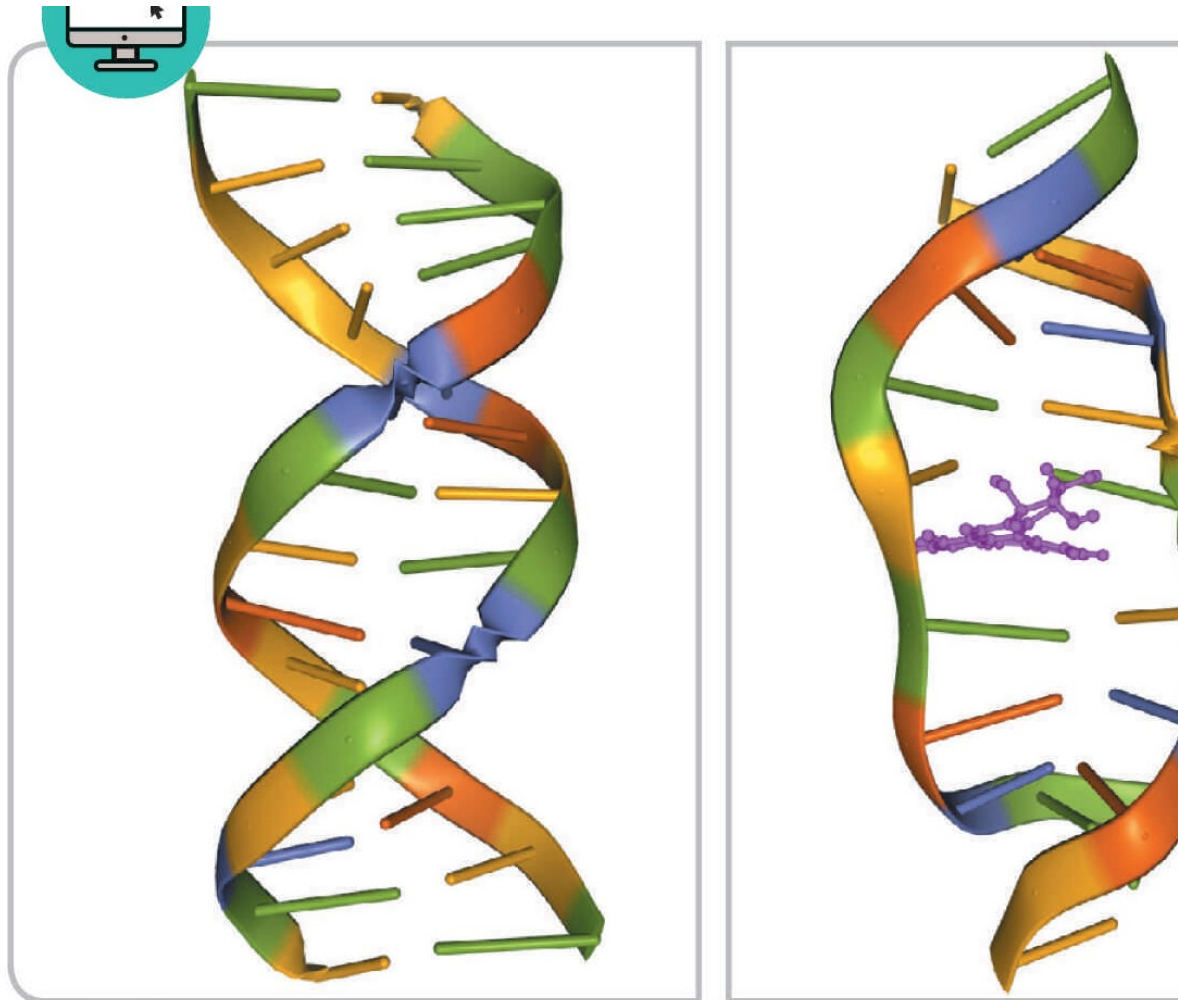
Effet des facteurs chimiques : le tabac



7

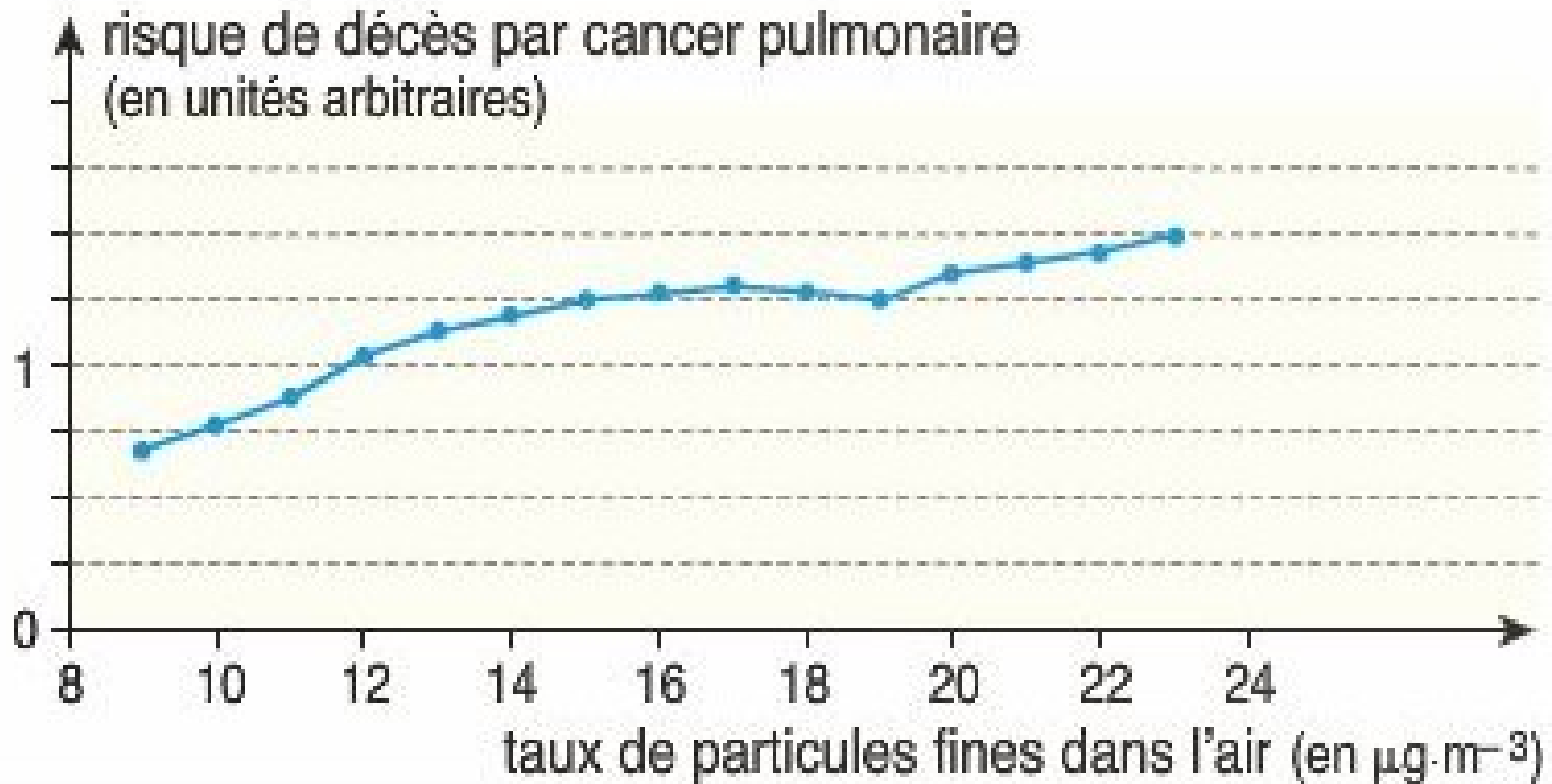
Proportion de guanines modifiées par le BPDE dans des cellules en culture après 24 heures d'exposition à des doses croissantes de benzopyrène.

Effet des facteurs chimiques : le tabac

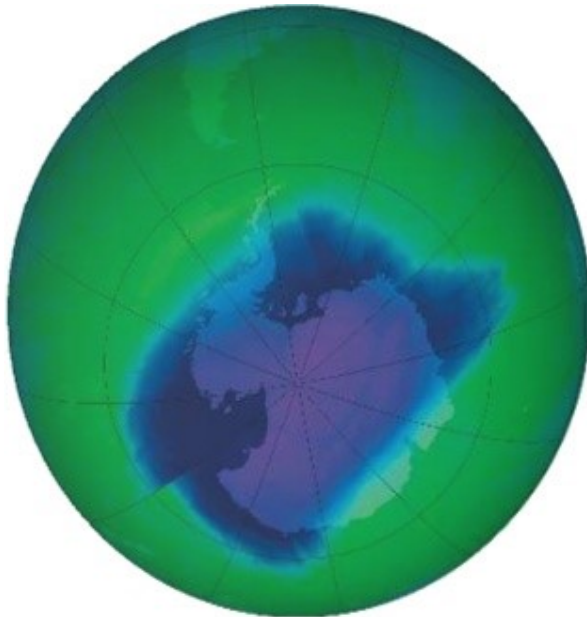


c Modèles de fragment d'ADN normal (à gauche) et en cours de mutation (à droite).

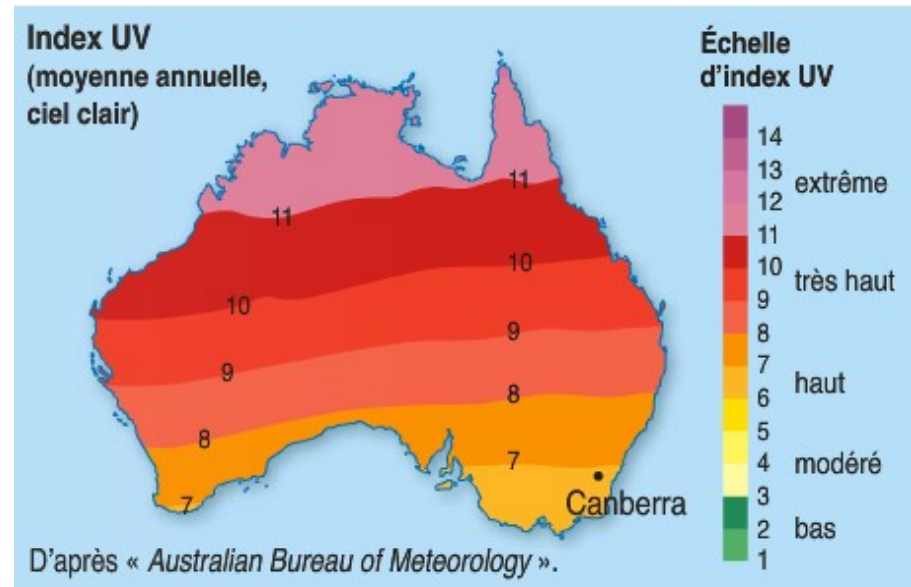
Effet des facteurs chimiques : les particules fines dans l'air



Effet des facteurs physiques : les UV



« trou » dans la couche d'ozone



mélanome →



Effet des facteurs physiques : les UV

CHAPITRE 15 A



es s'exposant
ère solaire contient

Nombre
de sole
10 et 3

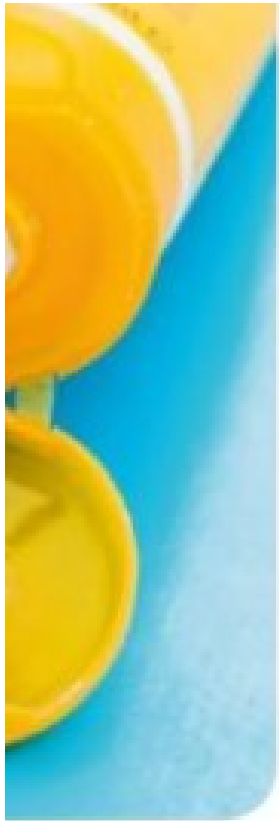
≤ 1

Risque
relatif de
mélanome

1



Effet des facteurs physiques : les UV

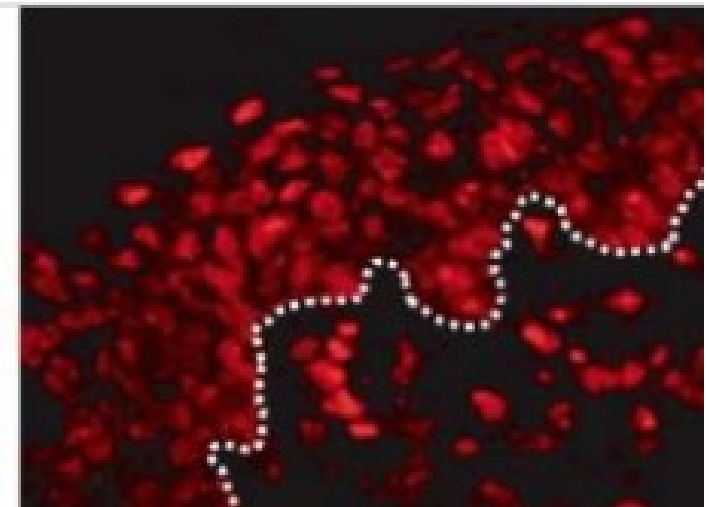
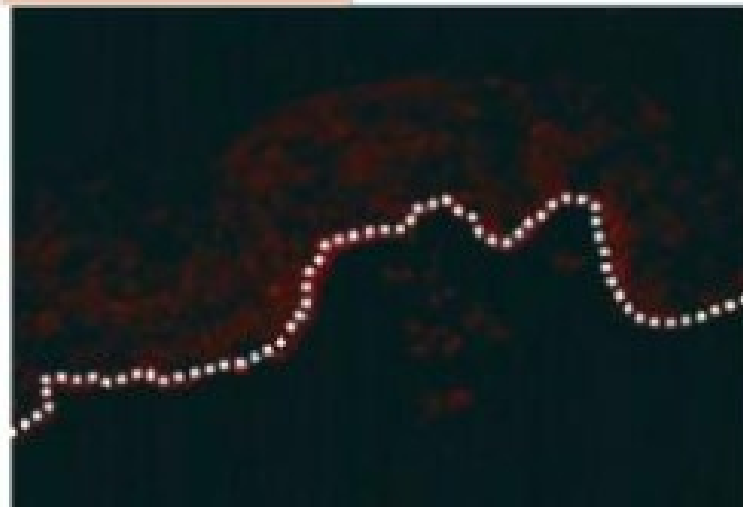


l'écran
cran solaire

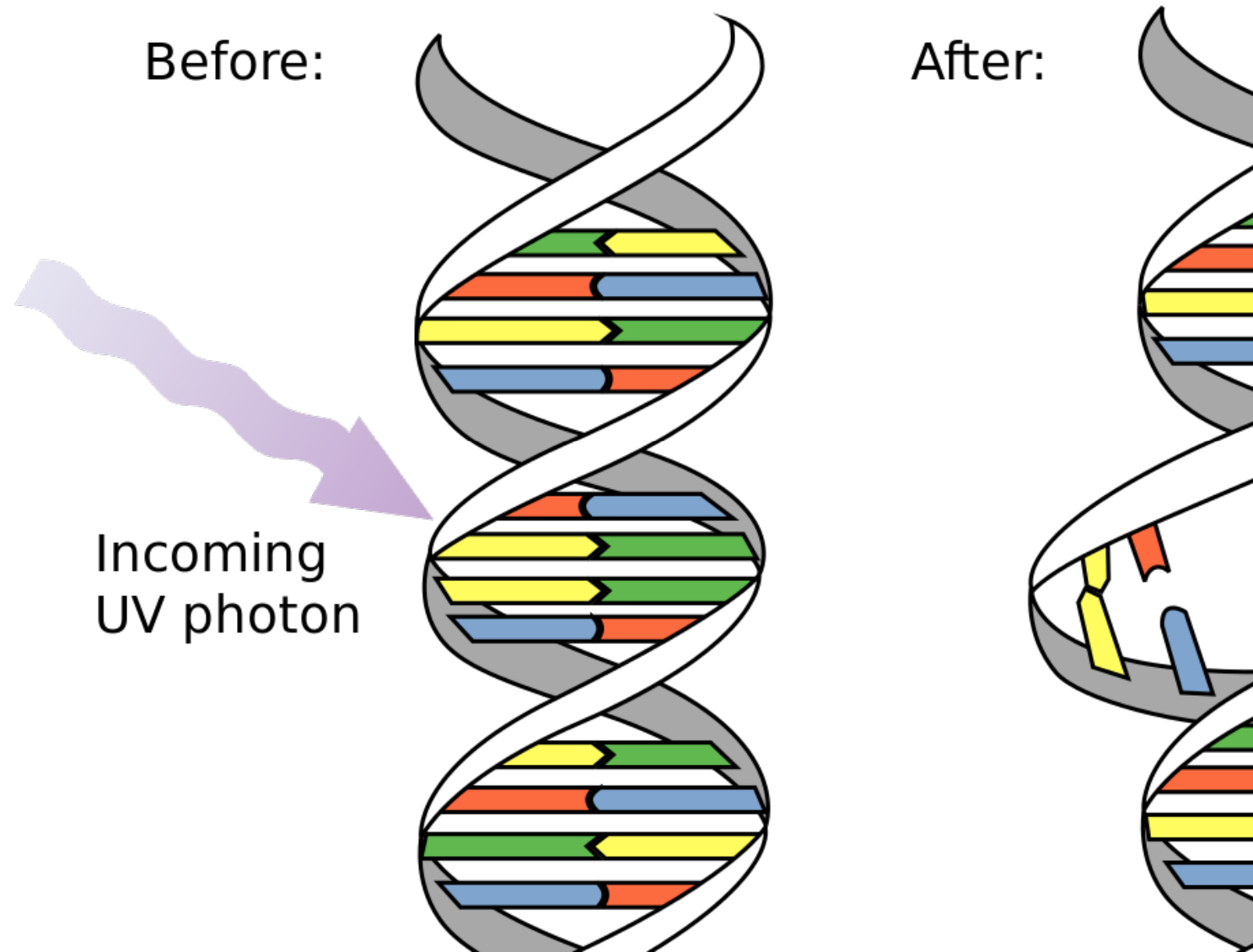
l'apparition de mutations. Les UV sont
qualifiés d'agents mutagènes.

augmentation ces dern

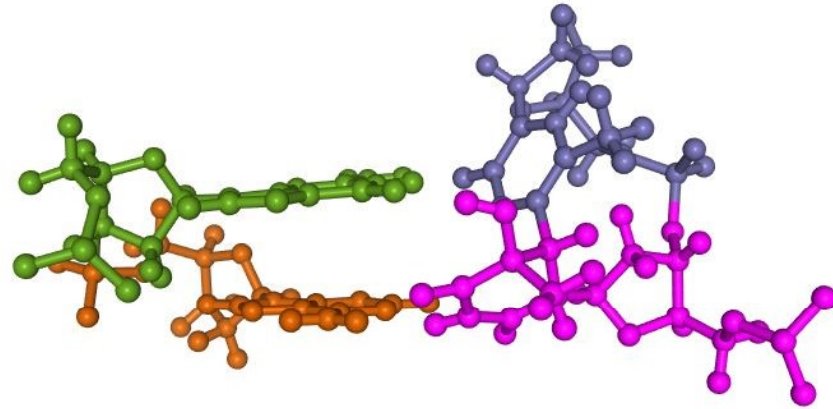
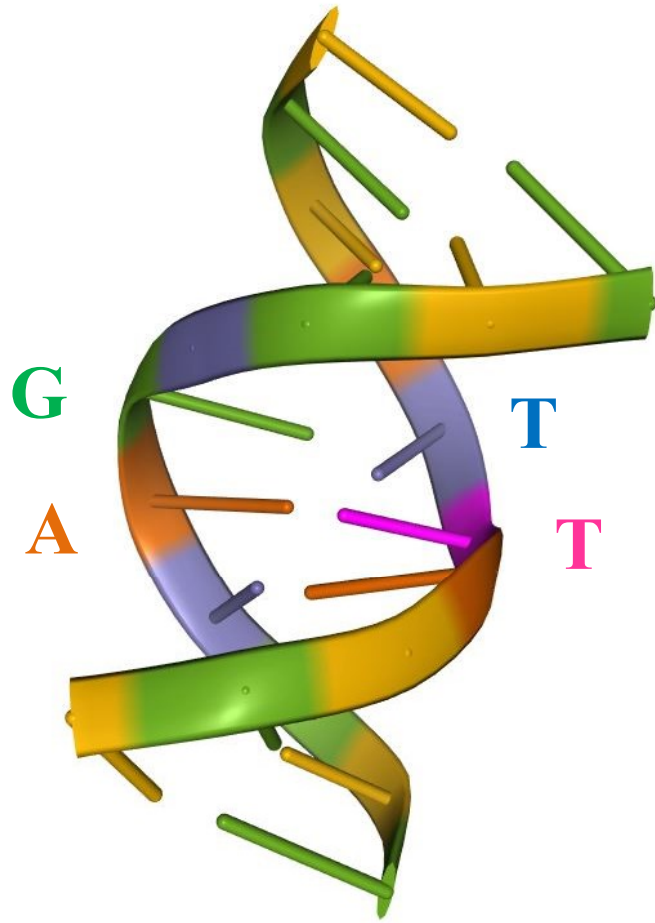
Irradiation	Non	Oui
Écran solaire	Non	Non



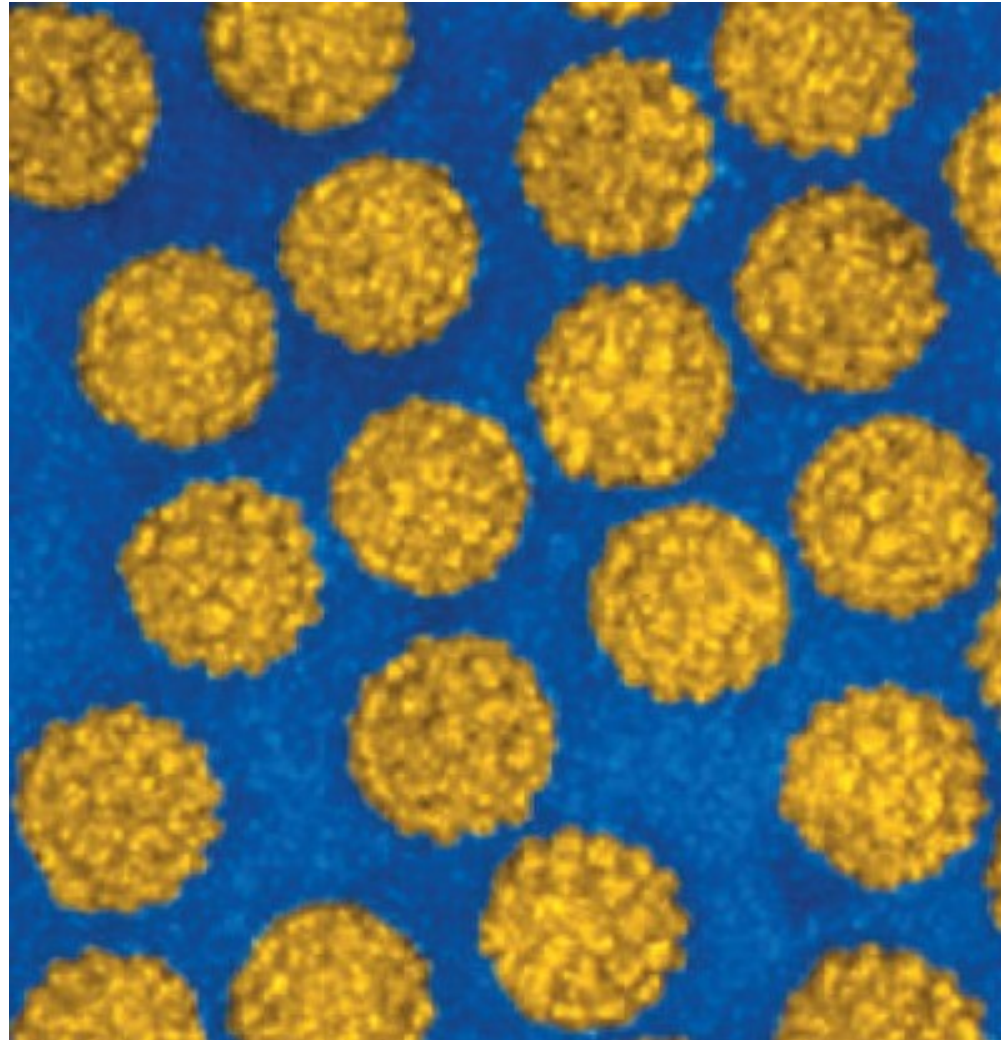
Effet des facteurs physiques: les UV



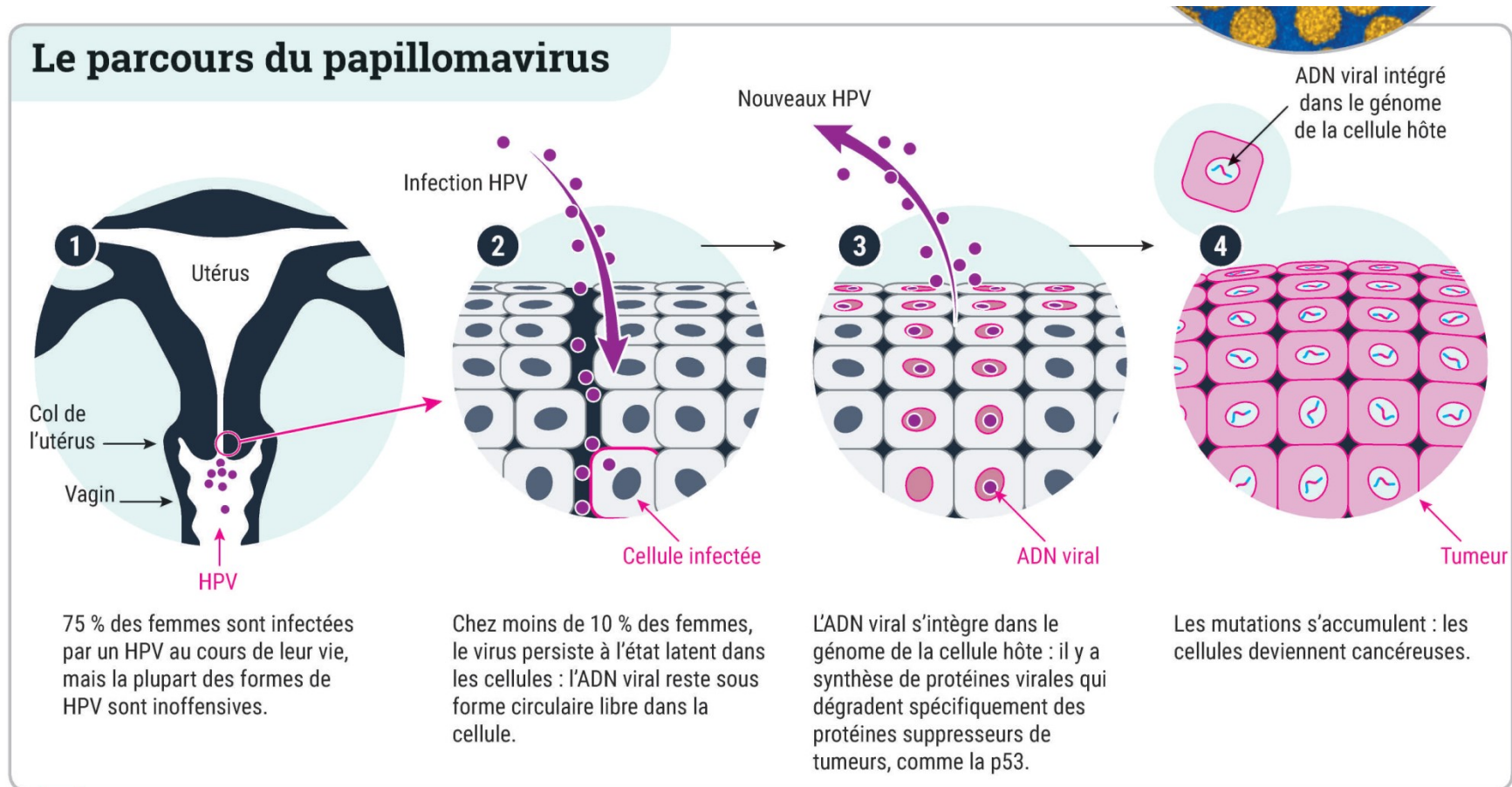
Effet des facteurs physiques: les UV



Effet des facteurs biologiques: le HPV



Effet des facteurs biologiques: le HPV



b De l'infection au HPV au cancer du col de l'utérus.

Ces étapes de cancérisation s'étalent généralement sur plus de 10 ans mais cela peut être beaucoup plus rapide.

Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

II] Des maladies génétiques

II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

B) Le cancer

1. La cancérisation

2. Des facteurs de risque génétiques

3. Des facteurs de risque environnementaux

4. La lutte contre le cancer

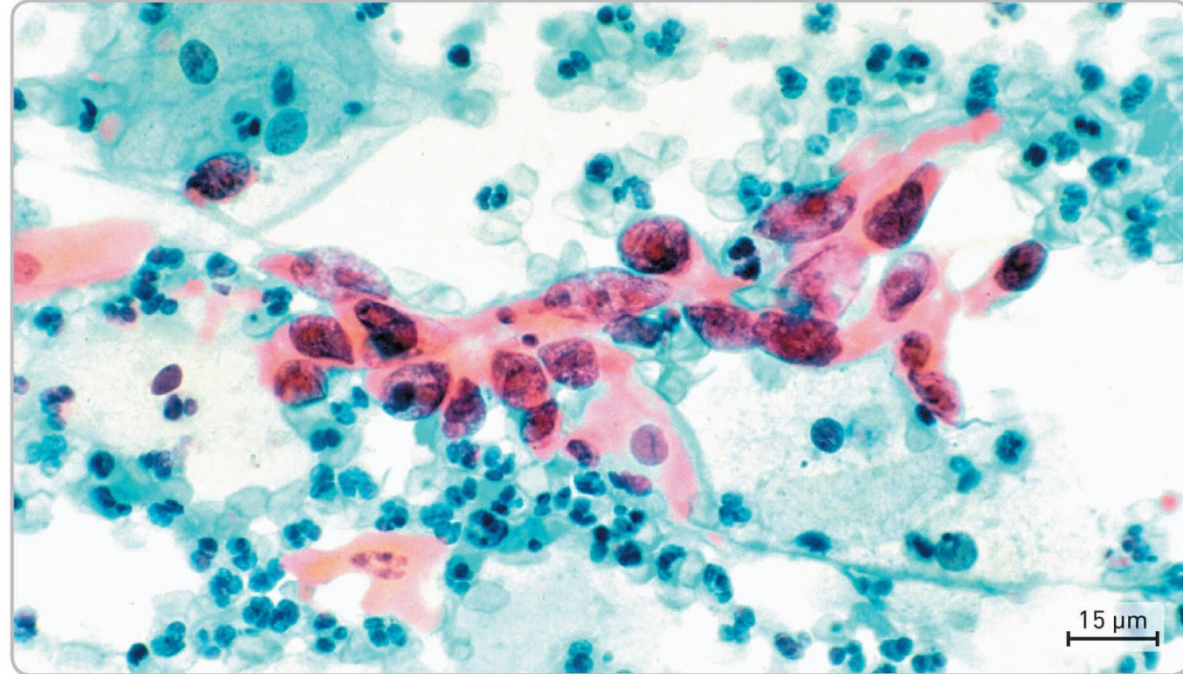
La prévention contre le cancer



Vaccin et dépistage



c Jeune fille lisant la notice du vaccin contre le HPV. Effectuée avant le début de la vie sexuelle, cette vaccination est efficace à 100 % contre les lésions précancéreuses provoquées par les formes de HPV à plus haut risque.



d Frottis cervical montrant des cellules précancéreuses (en rose) parmi des cellules saines (en bleu). Au cours d'un frottis, le gynécologue prélève des cellules cervicales qui seront observées au microscope. D'éventuelles lésions précancéreuses peuvent être détruites au laser ou par ablation d'une petite partie du col de l'utérus. Plus ces gestes sont pratiqués précocement, plus ils sont efficaces. C'est pourquoi le frottis est conseillé tous les 3 ans, chez les sujets vaccinés ou non. Ces gestes peuvent néanmoins avoir des effets secondaires et augmenter le risque de fausse couche en cas de grossesse ultérieure, par exemple.

Chimiothérapie et radiothérapie

