

TP : La mucoviscidose

Introduction : Le **phénotype** d'un individu est l'ensemble de ses caractères observables. Il se définit à l'échelle de l'organisme (**phénotype macroscopique**), à l'échelle des cellules (**phénotype cellulaire**), et à l'échelle des protéines (**phénotype moléculaire**).

La mucoviscidose est la maladie héréditaire la plus fréquente en France et plus généralement en Europe et Amérique du Nord. Très étudiée, ses symptômes et son origine génétique sont parfaitement connus, ainsi que son mode de transmission.



DR. HOUSSE
MEDICAL DIVISION

Théophile, 4 ans, est hospitalisé d'urgence pour des problèmes respiratoires. Le médecin doit annoncer à ses parents qu'il est atteint de mucoviscidose. Vous êtes un jeune interne du staff médical et êtes chargé de constituer un dossier pour les parents de Théophile, expliquant :

- **le lien entre le génotype et les différentes échelles du phénotype d'un individu atteint de mucoviscidose**
- **les différentes thérapies envisageables**
- **le risque pour leur futur enfant d'être atteint de la mucoviscidose**

En classe : Travail par groupe de 3 ou 4





Forme attendue : compte-rendu imprimé à partir d'un fichier LibreOffice texte ; 4 pages max

Critères de réussite : rappel de la problématique, argumentation sous forme de paragraphes, communication scientifique rigoureuse (tableau, captures d'écran titrées et légendées...), conclusion répondant au problème

Variante à distance : jeu en ligne Dr Housse épisode 1 (voir parcours Elea)

Ressources :

- ➔ Dossier documentaire
- ➔ Capsules de notion et méthode

<p>Capsule « Du génotype au phénotype » (M. Fenaert, YT) youtu.be/wufcFbQQSAg</p> 	<p>Capsule « Préviation génétique » (M. Fenaert, YT) youtu.be/MmuFZTP2X_w</p> 	<p>Au coeur des organes : La mucoviscidose (Inserm, YT) https://youtu.be/OoAJqxxSRgY</p> 	<p>Mucoviscidose : de nouveaux soins pour une espérance de vie plus longue (France3 Aquitaine, YT) https://youtu.be/XbL7J_9z79Q</p> 
--	--	--	--

Complément : Un petit exercice d'application pour nommer les mutations

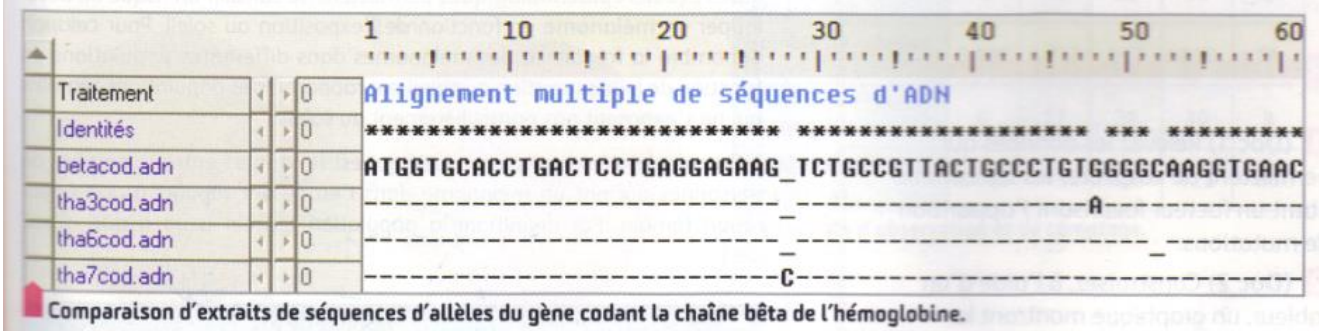
- ▶ Les bêta-thalassémies sont des maladies dues à une altération de la synthèse de la chaîne bêta de l'hémoglobine, molécule indispensable au transport du dioxygène dans le sang chez l'Homme. Les individus atteints produisent moins ou aucune chaîne bêta, ce qui a des incidences sur les hémoglobines produites.
- ▶ Les formes les plus sévères de ces maladies entraînent des anémies graves qui nécessitent des transfusions sanguines régulières et des greffes de moelle osseuse.
- ▶ Plus de 130 mutations sont actuellement référencées pour les bêta-thalassémies. Quelques-unes de ces mutations peuvent être visualisées avec le logiciel Anagène.

Repérez et légendez les différents types de mutations avec l'aide de l'extrait vidéo ci-dessous

Mutations: The Potential Power of a Small Change
(YT, Amoeba Sisters)

youtu.be/GieZ3pk9YVo

(de 1min55 à 2min55)



Dans Anagène, le – signifie une identité par rapport à la séquence de référence, le _ indique une base manquante par rapport à la séquence de référence.

DOSSIER DOCUMENTAIRE

La mucoviscidose



La mucoviscidose est une des maladies génétiques les plus fréquentes : en France, un enfant sur 2500 est atteint. Les progrès biochimiques montrent que les symptômes de cette maladie ont pour origine des modifications de la structure d'une protéine.

DOCUMENT 1 : Les symptômes de la maladie

La mucoviscidose se caractérise par l'obstruction par du mucus de canaux présents dans l'organisme tels que : canal pancréatique, canaux déférents, bronches, bronchioles.

Les conséquences sont de plusieurs types :

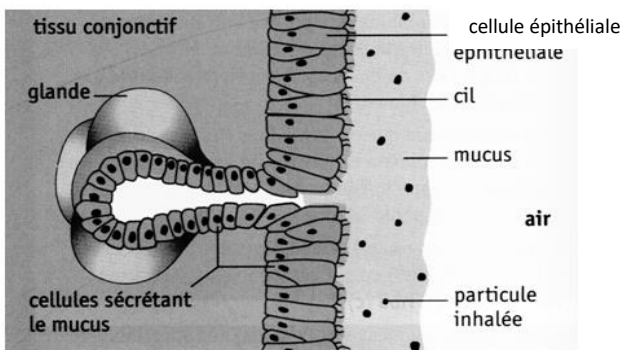
- Le pancréas ne déverse plus ses enzymes digestives dans l'intestin, la digestion est perturbée ;
- Les poumons, les bronches, les bronchioles sont encombrés par un bouchon muqueux épais difficile à évacuer, les capacités respiratoires sont fortement diminuées ;
- Les canaux déférents chez l'homme ne peuvent assurer le transport des spermatozoïdes, l'individu est stérile.

Des infections à répétitions se développent dans les poumons et provoquent une dégradation du tissu pulmonaire.

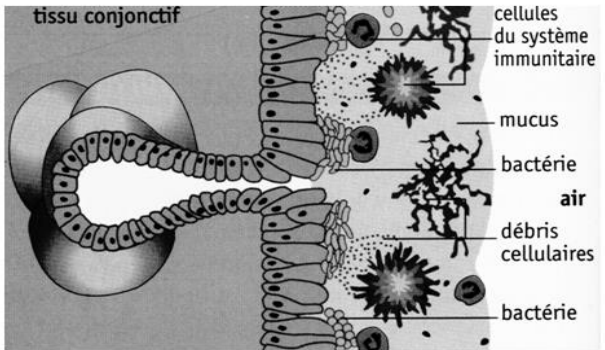
DOCUMENT 2 : La mucoviscidose : données cellulaires

L'épithélium pulmonaire est formé de cellules épithéliales et de cellules isolées ou parfois regroupés en glandes qui fabriquent le mucus tapissant les voies pulmonaires.

Epithélium pulmonaire d'un sujet sain



Epithélium pulmonaire d'un sujet atteint



Chez un sujet sain, le mucus sécrété est humide et fluide. Il piège les particules inhalées. Il est propulsé vers la gorge par les cils des cellules épithéliales où il est évacué.

Chez un sujet atteint de mucoviscidose, le mucus sécrété est épais, visqueux et difficile à évacuer.

Lors d'une infection bactérienne, des réactions immunitaires se mettent en place pour détruire les bactéries qui se développent dans le mucus. Ces réactions provoquent aussi la destruction du tissu pulmonaire. Les débris cellulaires des bactéries et des cellules épithéliales mortes s'accumulent alors dans le mucus, l'épaississant et le rendant encore plus difficile à évacuer.

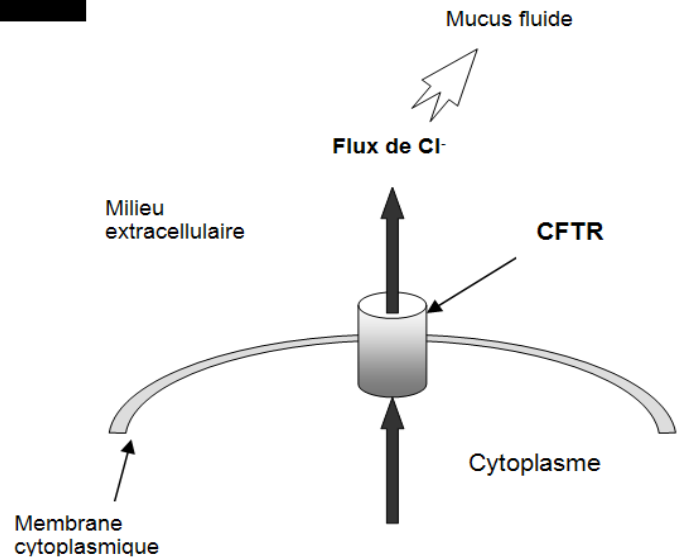
DOCUMENT 3 : La mucoviscidose : données moléculaires

Dans les cellules épithéliales, on a mis en évidence l'existence d'un **flux d'ions Cl⁻** (chlorure) qui traverse les cellules épithéliales depuis le tissu conjonctif vers le mucus. Sans que l'on puisse expliquer le mécanisme, on constate que ce flux influence la qualité du mucus sécrété.

Quand le flux a lieu, chez le sujet sain, le mucus est humide et fluide.

Chez le sujet atteint de mucoviscidose, le flux n'a pas lieu, le mucus sécrété est visqueux et épais.

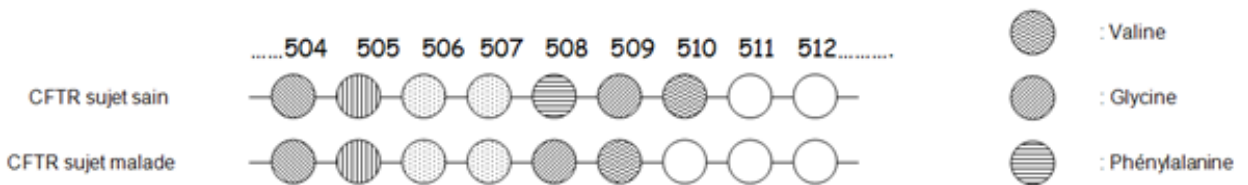
La protéine responsable du flux d'ions chlorure a été découverte dans les années 1990. Cette molécule a été nommée **CFTR**. C'est une protéine qui fait partie de la membrane cytoplasmique. Elle forme un **canal perméable aux ions chlorure**.



Chez un individu malade, la protéine CFTR est dysfonctionnelle et finit par être détruite par la cellule.

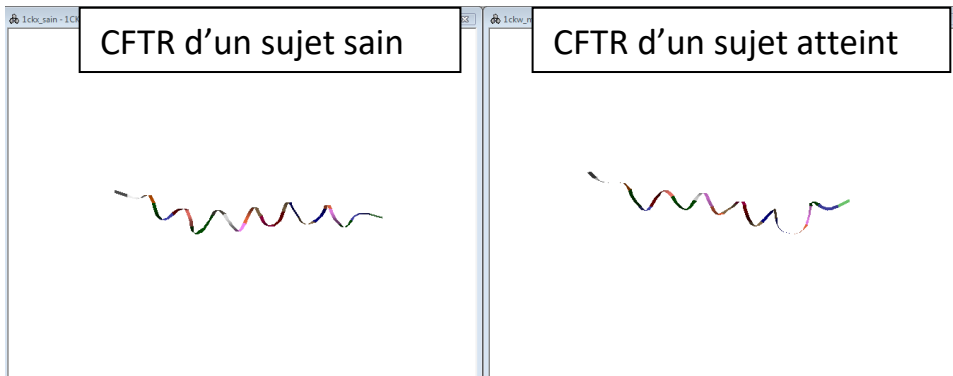
Document 4 : Structure de la protéine CFTR

Doc 4a. Structure primaire :



Chez le sujet atteint de mucoviscidose, les protéines synthétisées sont **anormales et détruites**. Elles ne participent donc pas à la formation des canaux aux ions chlorures.

Doc4b : Structure tridimensionnelle :



Document 5 : Portions de la séquence de deux allèles du gène CFTR

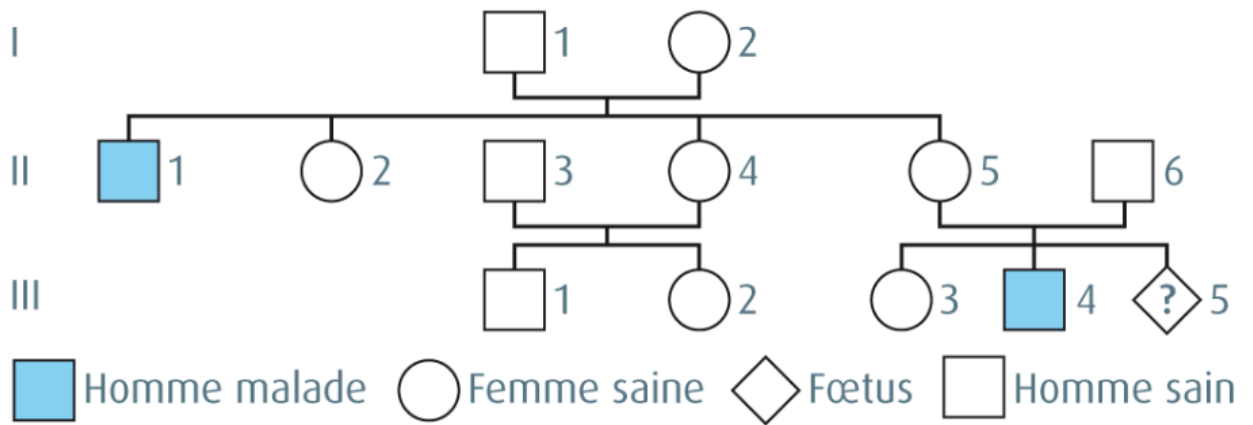
L'allèle nommé CFTR appartient à un individu non atteint, l'allèle delF508 appartient à un individu atteint (Logiciel : Anagène / le reste des deux séquences est identique).

Comparaison avec alignement

	1460	1470	1480	1490	1500	1510	1520	1530	
Traitement	<	>	0						
Identités	<	>	0	*****					*****
CFTR.adn	<	>	0	GAATTCATTCTGTTCTCAGTTTTCCTGGATTATGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTTCCTAT					
delF508.adn	<	>	0						

Sélection : 0/4 lignes

Document 6 : Arbre généalogique de la famille de Théophile



III4 : Théophile ; III5 : enfant à naître

Document 7 : un autre cas de prévision génétique à réaliser

Tu es prêt(e) ! Il te reste un peu de temps avant ton RDV, tu en profites pour t'avancer sur d'autres prévisions génétiques, pour une autre famille et une autre maladie.

Cette maladie a une fréquence de 1/1000 dans la population générale.

Le tableau est complétable si besoin avec les crayons de couleurs (clic en haut à droite de l'écran).

