

SVT	Thème 1A : Génétique et évolution	Term Spécialité
Ac	Chapitre 1 : L'origine du génotype des individus	ESTHER

Activité 6 : La mucoviscidose et son traitement

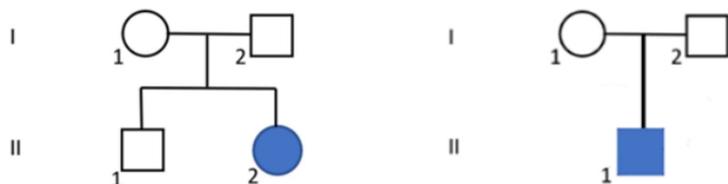
La mucoviscidose est une maladie génétique humaine, affectant les épithéliums de nombreux organes. Elle est provoquée par la transmission de mutations du gène CFTR. Depuis quelques années, un nouveau traitement est proposé contre certaines formes de mucoviscidose.

A partir de l'exploitation des documents, mise en relation avec vos connaissances :

- Montrer que le mode de transmission est récessif et n'est pas lié au sexe.
- Expliquer comment le traitement proposé a des effets différents selon les malades.

Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données, des documents et les connaissances utiles.

Document 1 : Arbres généalogiques de deux familles affectées par la mucoviscidose. Dans la famille A, dont la fille est atteinte, un traitement à base d'Ivacaftor a permis une réduction importante des symptômes, alors que chez le garçon d'une autre famille B, il n'a eu aucun effet.



Famille A

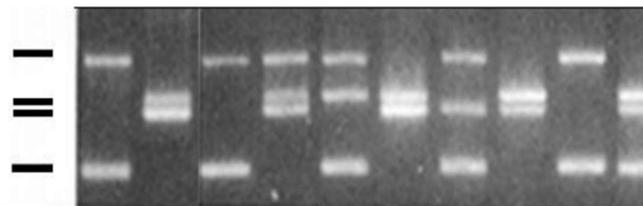
Famille B

- Filles malade ■ Garçon malade ○ Filles non malade □ Garçon non malade

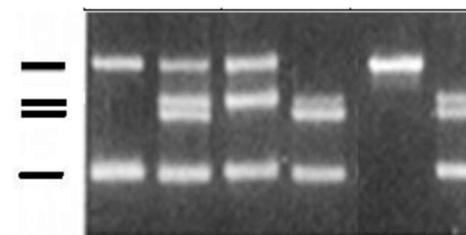
Document 2 : Identification d'allèles CFTR à l'origine de la mucoviscidose

Document 2A : Technique de détection des allèles du gène CFTR.

La technique de mutation réfractaire à l'amplification est utilisée pour la détection de plusieurs mutations dans le gène CFTR. Elle a permis d'identifier les mutations suivantes, m1, m2, m3 et m4, dans les échantillons d'ADN de 8 personnes du nord de l'Angleterre. Les fragments amplifiés par cette méthode sont révélés après électrophorèse sur gel. Pour chaque individu, notés de 1 à 8, on présente deux analyses qui correspondent aux deux colonnes de résultats présentées. Les traits sur le côté gauche facilitent le repérage des différents fragments amplifiés. Les tests permettent de révéler les génotypes indiqués dans les tableaux sous les électrophorèses. Les phénotypes [N] correspondent à des personnes non malades, alors que les [M] sont atteints de mucoviscidose. Dans les génotypes, l'allèle CFTR normal est noté N.



Individus	1	2	3	4	5
Phénotypes	[N]	[N]	[N]	[N]	[N]
Génotypes	(N//N)	(N//m4)	(N//m2)	(N//m3)	(N//m1)



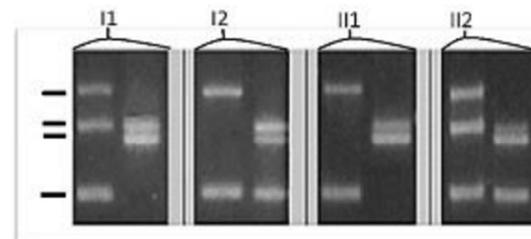
Individus	6	7	8
Phénotypes	[M]	[M]	[M]
Génotypes	(m1//m4)	(m1//m2)	(m1//m1)

D'après Ferrie et al, 1992

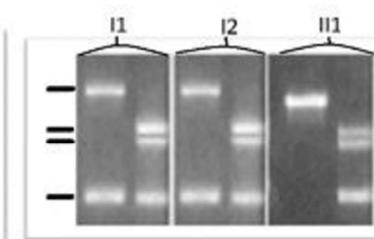
Document 2B : Détection des allèles CFTR dans les familles A et B.

La même technique a été utilisée dans les familles A et B. Les résultats sont présentés ci-dessous. Les individus sont notés au-dessus de leurs résultats respectifs.

D'après Ferrie et al, 1992



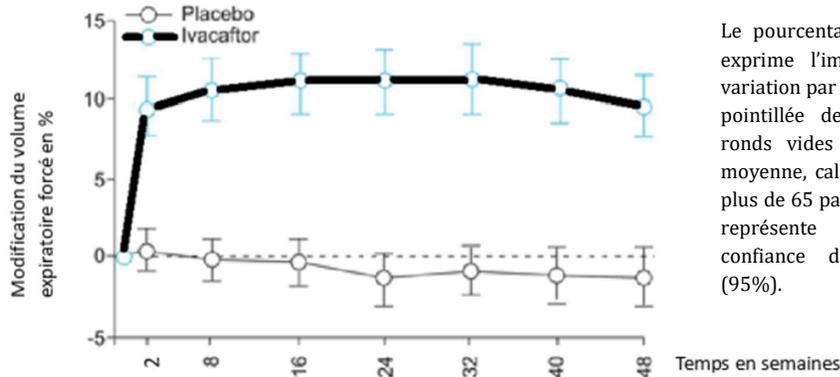
Résultats des tests dans la famille A



Résultats des tests dans la famille B

Document 3 : Traitement à l'Ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose.

Le document présente des résultats de l'étude STRIVE, évaluant les effets de l'Ivacaftor sur le volume pulmonaire expiratoire forcé, en une seconde, de patients atteints de mucoviscidose et de génotype (m1//m2). Ce traitement ne peut agir que sur les protéines CFTR qui sont enchâssées dans la membrane plasmique.

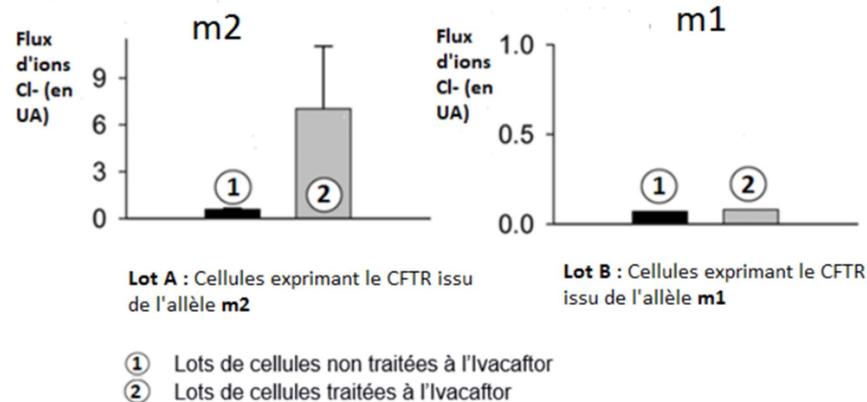


Le pourcentage en ordonnée exprime l'importance de la variation par rapport à la ligne pointillée de référence. Les ronds vides représentent la moyenne, calculée à partir de plus de 65 patients, et la barre représente l'intervalle de confiance de la moyenne (95%).

Des études comparables sur des enfants de génotype (m1//m1) n'ont montré aucune différence significative du volume expiratoire forcé entre individus sous placebo et traités à l'Ivacaftor.

Document 4 : Effet de l'Ivacaftor au niveau moléculaire et cellulaire.

La protéine CFTR est une protéine canal assurant le transport des ions Cl⁻ à travers la membrane plasmique, ce qui favorise la fluidité du mucus pulmonaire et la ventilation. La capacité des membranes à laisser passer les ions Cl⁻ (flux d'ions Cl⁻) a été évaluée sur des cellules exprimant, soit l'allèle m1, soit l'allèle m2, sous différentes conditions. Les résultats sont présentés ci-dessous. Le flux d'ions Cl⁻ est exprimé en unités arbitraires (UA).



D'après Liu & Dawson, 2014.

Document 5 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences sur le phénotype cellulaire.

De nombreuses mutations du gène CFTR sont identifiées et regroupées en 6 classes. Les trois principales classes et leurs conséquences sur le phénotype cellulaire sont présentées dans le tableau ci-dessous, en comparaison avec le CFTR non muté normal.

	Non muté	Mutations de classe I	Mutations de classe II	Mutations de classe III
Phénotypes	<p>CFTR fonctionnel enchassé dans la membrane</p> <p>Expression de l'allèle normal</p>	<p>Absence de CFTR dans la membrane</p> <p>Aucune expression de l'allèle muté : CFTR absent</p>	<p>CFTR non fonctionnel qui ne parvient pas à s'enchasser dans la membrane plasmique</p> <p>Expression d'un allèle muté : CFTR non fonctionnel</p>	<p>CFTR non fonctionnel, enchassé dans la membrane plasmique</p> <p>Expression d'un allèle muté : CFTR non fonctionnel</p>
Exemples de mutations		<p>> m4</p> <p>> m3</p>	<p>> m1</p>	<p>> m2</p>

D'après Quitana-Gallego et al. 2014

Quelques points méthodologiques :

- Les **arbres généalogiques** (lecture et déduction) sont à maîtriser – doc 1
- Les **techniques d'électrophorèse** et la lecture de résultats d'électrophorèse sont à maîtriser – doc 2
- Les **écarts-types** et les **intervalles de confiance** à 95 % dans les résultats (graphiques ou tableaux) sont à prendre en compte dans votre réponse – docs 3 et 4
- *L'écriture des génotypes est à comprendre et à appliquer correctement*