

## Document 1 – Dépistage de certaines maladies génétiques.

### Exemple du test de Guthrie, un dépistage néonatal

But : Dépistage systématique afin de diagnostiquer de façon précoce certaines maladies génétiques.

Modalités : Prélèvement de cinq gouttes de sang quelques jours après la naissance, pour y doser différentes molécules dont la concentration sanguine est modifiée en cas de maladie génétique.

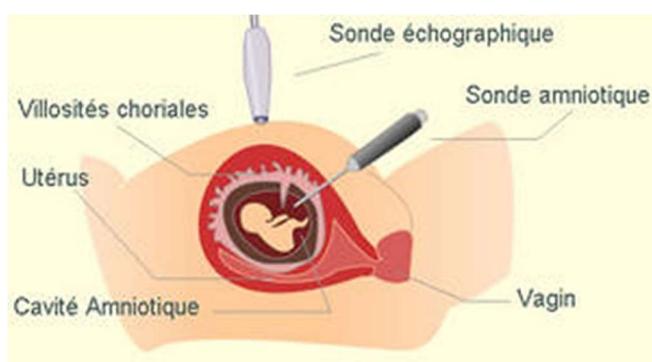
Coût : 10 euros (pris en charge par la sécurité sociale)

Résultats : 18000 enfants dépistés précocement en France sur plus de 33 millions d'enfants traités entre 1972 et 2013.



Quelles maladies sont dépistées par le test de Guthrie actuel ?

### Dans les familles à risque important on peut réaliser un diagnostic prénatal



Dans les familles à risque pour certaines maladies, on peut réaliser un diagnostic prénatal par amniosynthèse. Il consiste à prélever des cellules embryonnaires et y déceler les allèles présents potentiellement responsables de maladies, ou des anomalies du caryotype (exemple la trisomie 21). A l'issu du résultat, s'il est positif, on peut provoquer une interruption médicale de grossesse.

Depuis quelques années il existe un dépistage prénatal non invasif permettant de détecter des anomalies du caryotype (trisomies par exemple)



## Document 2 – Des exemples de traitements possibles de certaines maladies génétiques.

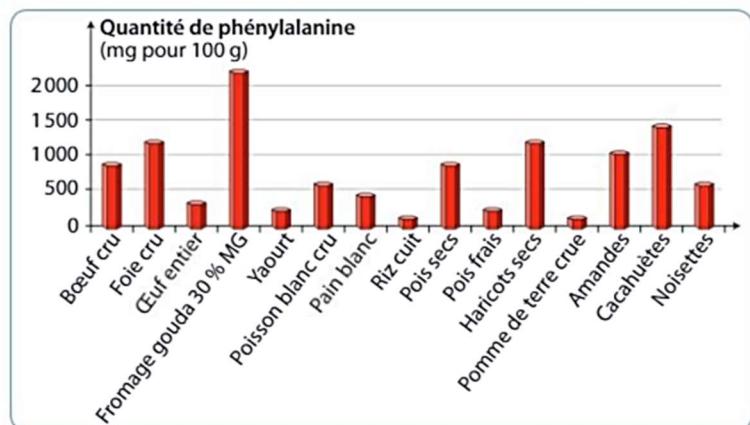
Certains traitements peuvent être proposés aux patients touchés par des maladies génétiques. Ces traitements ne guérissent pas la maladie mais peuvent améliorer l'état de santé en diminuant certains symptômes.

### Exemple de la phénylcétonurie :

Chez les patients non traités, cette maladie se caractérise par un retard mental évolutif suite à la destruction des neurones. Cette destruction est due à une enzyme non fonctionnelle (la phénylalanine-hydroxylase) qui ne va donc pas détruire la phénylalanine. Cette molécule va alors s'accumuler et devenir toxique pour les neurones.

Les patients doivent avoir un régime alimentaire adapté, c'est-à-dire avec des aliments pauvres en phénylalanine, ce qui permet de ne pas atteindre le seuil毒ique pour les neurones.

Ci-contre, le contenu en phénylalanine de certains aliments.



Source : Sweeteners, 2004

### Exemple de la mucoviscidose :

Cette maladie se caractérise, entre-autre, par des difficultés respiratoires pouvant conduire à un décès prématué ; en effet le mucus est très épais et obstrue les bronches et le canal pancréatique.

Cet aspect du mucus est dû à l'absence d'une protéine, le CFTR qui contribue normalement à la fluidité du mucus.

L'obstruction du canal pancréatique rend impossible la libération d'une enzyme, la trypsine pancréatique, qui se retrouve alors dans le sang (c'est ainsi que le détecte la maladie dans le test de Guthrie)

Parmi les traitements proposés, on trouve de la kiné et des bronchodilatateurs.



Séance de kinésithérapie respiratoire  
Méthode qui consiste à dégager le mucus des voies aériennes grâce à des mouvements professionnels



Spray bronchodilatateur  
Aérosol utilisé pour faciliter la ventilation en dilatant les bronches.

### Exemple de l'hypothyroïdie congénitale :

Cette maladie entraîne des retards mentaux ainsi qu'une croissance et un développement moteur ralentis. Elle s'explique par une trop faible production de thyroxine (par la glande thyroïde) et un excès de thyrostimuline (ou TSH) (hormone de l'hypophyse).

Le traitement proposé est la Lévothyroxine



La lévothyroxine  
Médicament qui remplace la thyroxine naturelle et freine ainsi la sécrétion de TSH.

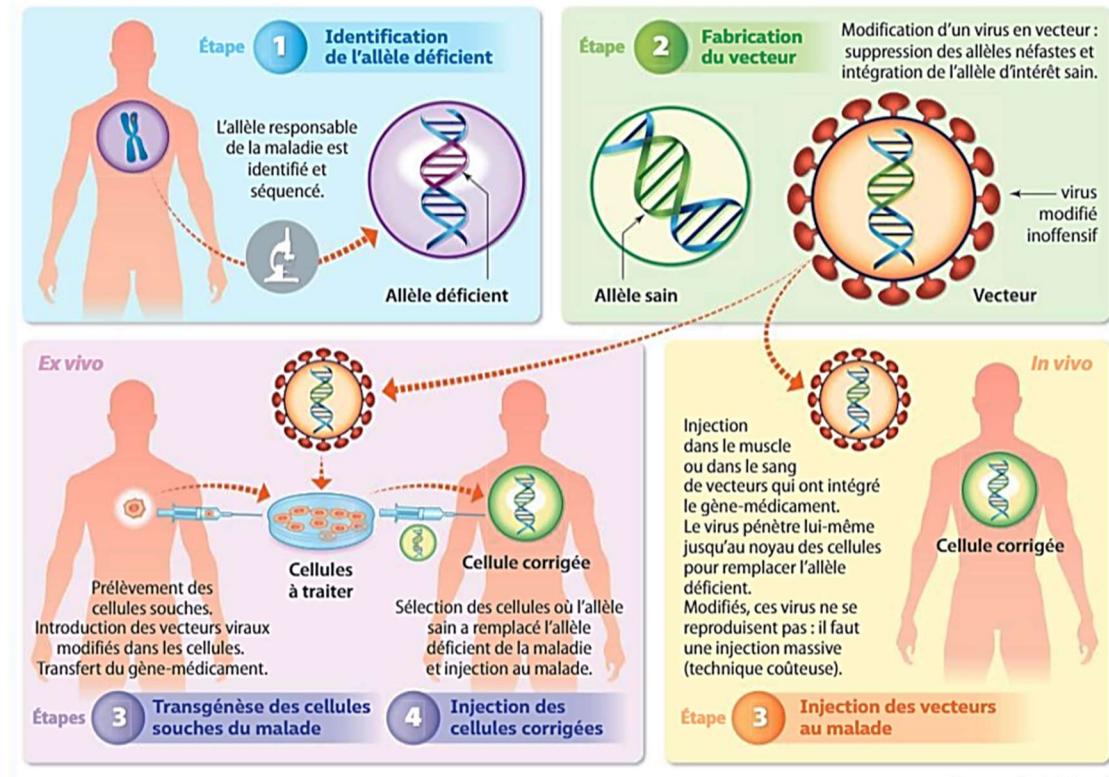
## Document 3 – La thérapie génique

En 1978, la transgénèse permet de produire des bactéries génétiquement modifiées (OGM) qui produisent de l'insuline humaine nécessaire aux diabétiques.

Aujourd'hui, cette technique scientifique a permis de mettre au point la **thérapie génique** : elle consiste à remplacer un allèle déficient chez les personnes atteintes d'une maladie monogénétique (due à un gène déficient). Même si les progrès sur cette technique sont importants, la plupart des thérapies sont encore en essai clinique.

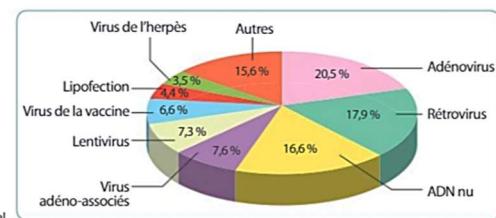
### Il existe plusieurs méthodes de thérapies pour remplacer l'allèle déficient :

- Utilisation de virus pour apporter l'allèle sain aux cellules :



Source : afm-teleton.fr

En 30 ans, les types de vecteurs d'administration d'allèle se sont diversifiés. Il faut que le virus possèdent certaines propriétés afin de ne pas être reconnus par le système immunitaire et ainsi éviter son élimination. De plus, il est préférable que ces virus soient le plus spécifiques possibles des tissus ou des organes où l'allèle doit s'exprimer.



### **Exemple du traitement d'une maladie avec cette thérapie génique : l'adrénoleucodystrophie**

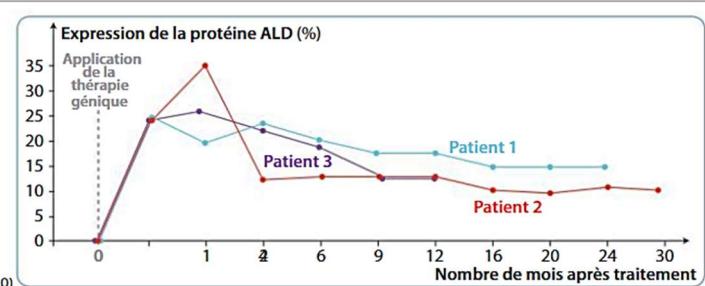
L'adrénoleucodystrophie est une maladie entraînant des pertes motrices et cognitives. Elle provient d'une mutation sur le gène codant pour la protéine ALD, ce qui la rend non fonctionnelle. Ceci entraîne la destruction progressive de la myéline qui

isole les neurones. Ces derniers meurent donc prématurément, d'où l'apparition progressive des troubles nerveux.

Le don de moelle osseuse est un traitement possible mais les donneurs compatibles sont rares.

En 2009-2010, une équipe française a transféré l'allèle non muté du gène *ald* dans les cellules de moelle osseuse de trois patients à l'aide d'un vecteur dérivé du virus du sida. Ces cellules ont été ensuite réintroduites chez les patients. Quatorze à seize mois après la greffe, la destruction progressive de la myéline a été stoppée.

Source : Bull Acad Natl Med, 194 (2010)



4 Évolution de l'expression de la protéine ALD dans les leucocytes des trois patients traités par thérapie génique

- Une technique prometteuse, CRISPR-cas9 :

Les avancées en biotechnologie ont permis de mieux connaître la nature des mutations à l'origine des maladies génétiques. Il est donc envisageable de **cibler les séquences ADN mutées afin de les réparer** directement dans le génome de la cellule défectueuse **sans en modifier le patrimoine génétique**.

Pour cela, les scientifiques utilisent des **ciseaux moléculaires**. Ce sont des enzymes particulières, des **nucléases**, capables de découper l'ADN en reconnaissant spécifiquement des séquences restreintes.

Pour cibler la séquence à découper, l'enzyme est couplée à un **fragment d'ARN** dont la séquence, complémentaire de l'allèle défectueux à corriger, va permettre la reconnaissance de celui-ci. Une fois que la nucléase a découpé la portion d'ADN portant la mutation, le fragment d'ADN réparé peut être intégré à sa place. Cette approche, très prometteuse pour le traitement de plusieurs maladies génétiques, reste pour l'instant au stade expérimental.

Réparation d'un gène défectueux grâce au principe de ciseaux moléculaires, le système CRISPR-CAS9

