

Chapitre 14

Mutations et santé

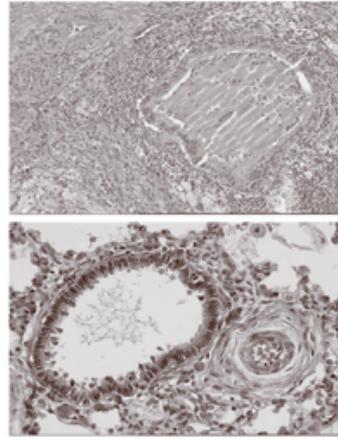
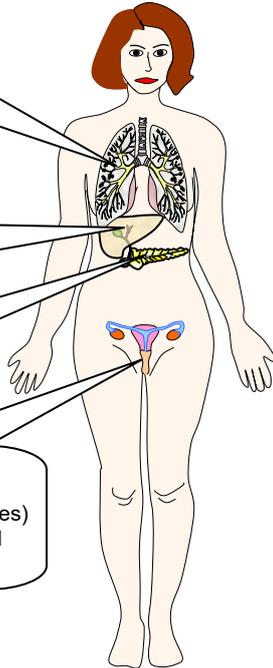
Mucoviscidose : symptômes

Voies respiratoires
 - obstruction des bronches
 - destruction du tissu pulmonaire par infections bactériennes chroniques

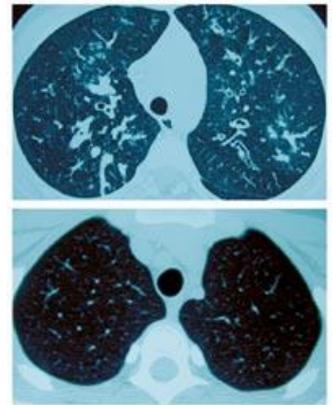
Foie
 Anomalie de la sécrétion de la bile (digestion des lipides) 5% des malades-

Pancréas
 Anomalie de la sécrétion des enzymes digestives – 85% des malades-

Tractus génital
 - absence de canaux déférents chez l'homme (95% des hommes)
 - bouchon muqueux dans le col utérin (certaines femmes)

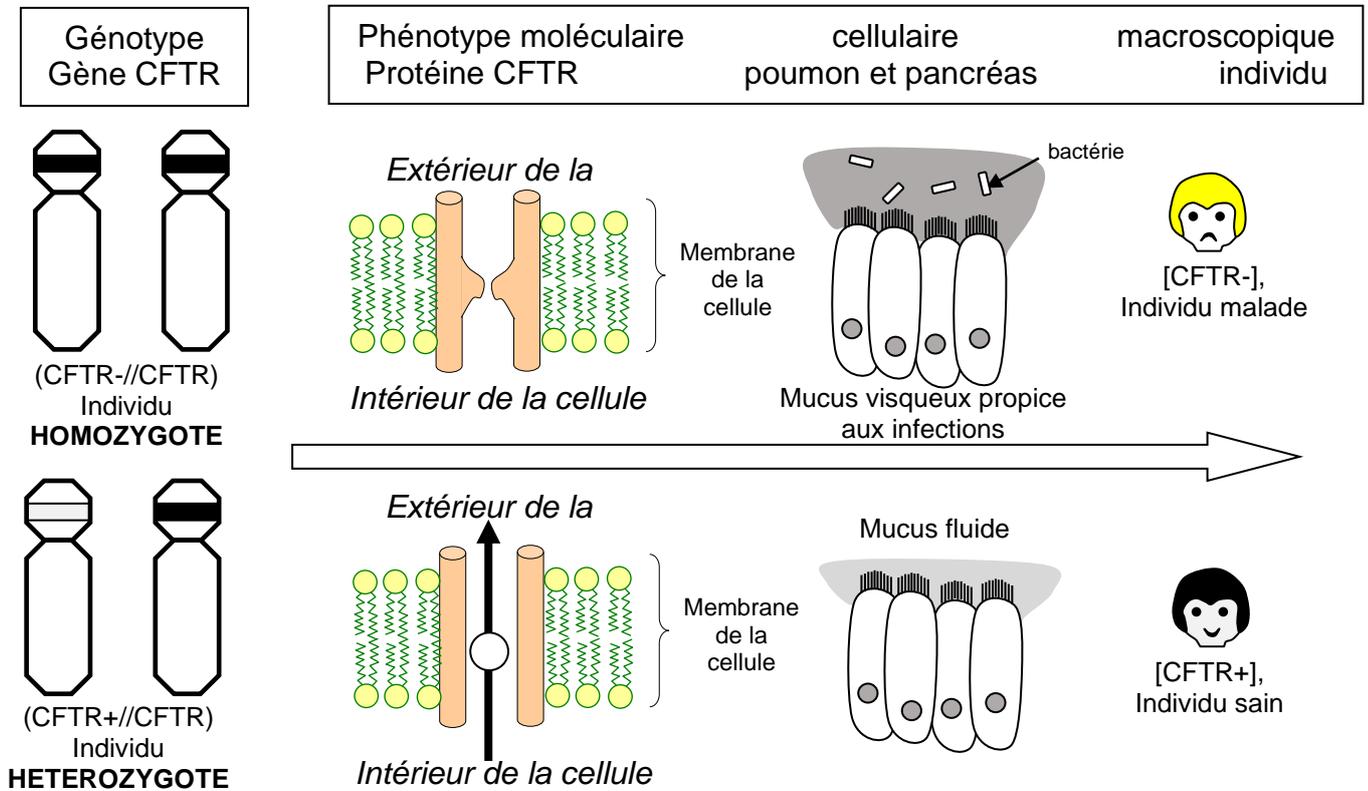


Coupes de bronche, grossissement 200, coloration HES
 En haut, mucoviscidose (bronche obstruée par un mucus épais) ; à comparer avec une bronche normale (en bas). (Service de pédiatrie, pneumologie-allergologie mucoviscidose de Lyon)

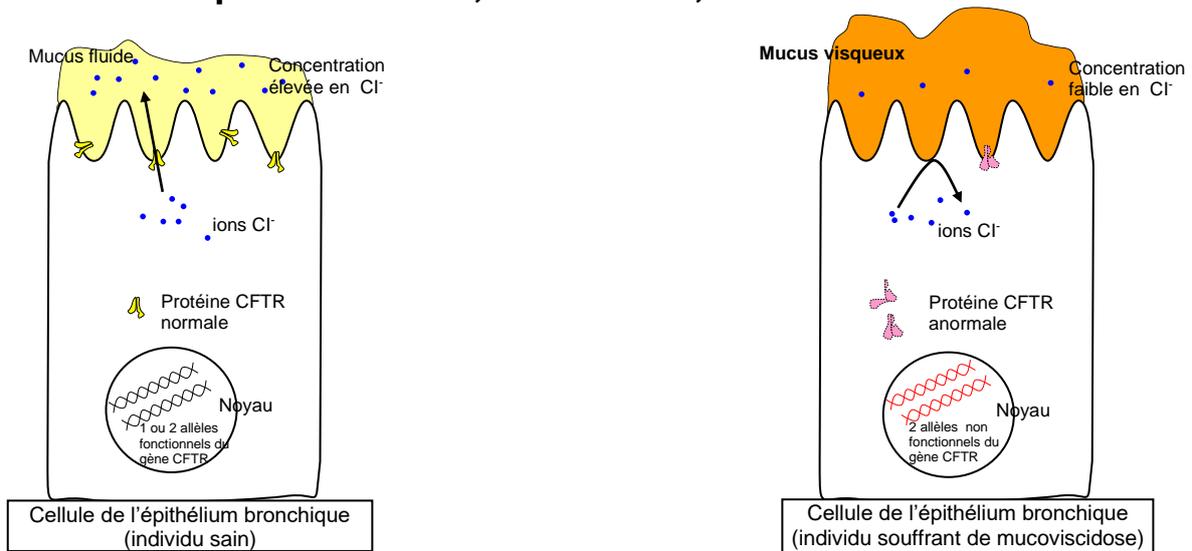


Scanners thoraciques
 En haut, mucoviscidose (bronches dilatées, plus ou moins obstruées par les sécrétions (anneaux et taches blanches) ; à comparer avec un scanner normal (en bas) où ne sont visibles que quelques ombres vasculaires. (Service de pédiatrie, pneumologie allergologie-mucoviscidose de Lyon)

La mucoviscidose, un exemple de maladie exclusivement génétique :

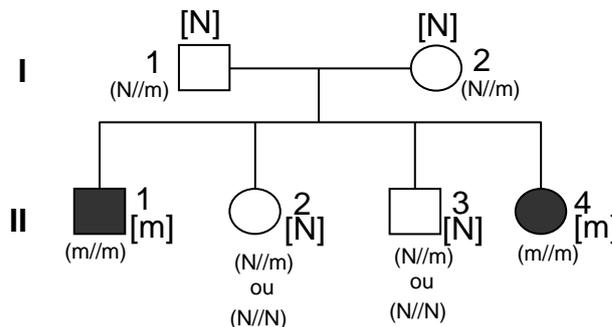


Mucoviscidose : protéine CFTR, ions chlore, mucus



Mutation de classe 2 : mutations perturbant le processus de maturation cellulaire de la protéine. De nombreuses mutations altèrent la maturation de la protéine et son ciblage vers la membrane plasmique. Ainsi, la protéine est soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale. Les mutations de cette classe représentent la majorité des allèles CF (ex: ΔF508). Classification des mutations du gène CFTR, d'après Welsh & Smith, 1993 ; 6 classes de mutation- Texte extrait de <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr.html>

Maladie autosomique récessive : arbre généalogique et échiquier prévisionnel



Gène ayant 2 allèles : N code pour phénotype normal noté [N] ; m code pour le phénotype malade noté [m]

Les génotypes sont écrits avec des (//) et non des traits de fraction horizontaux

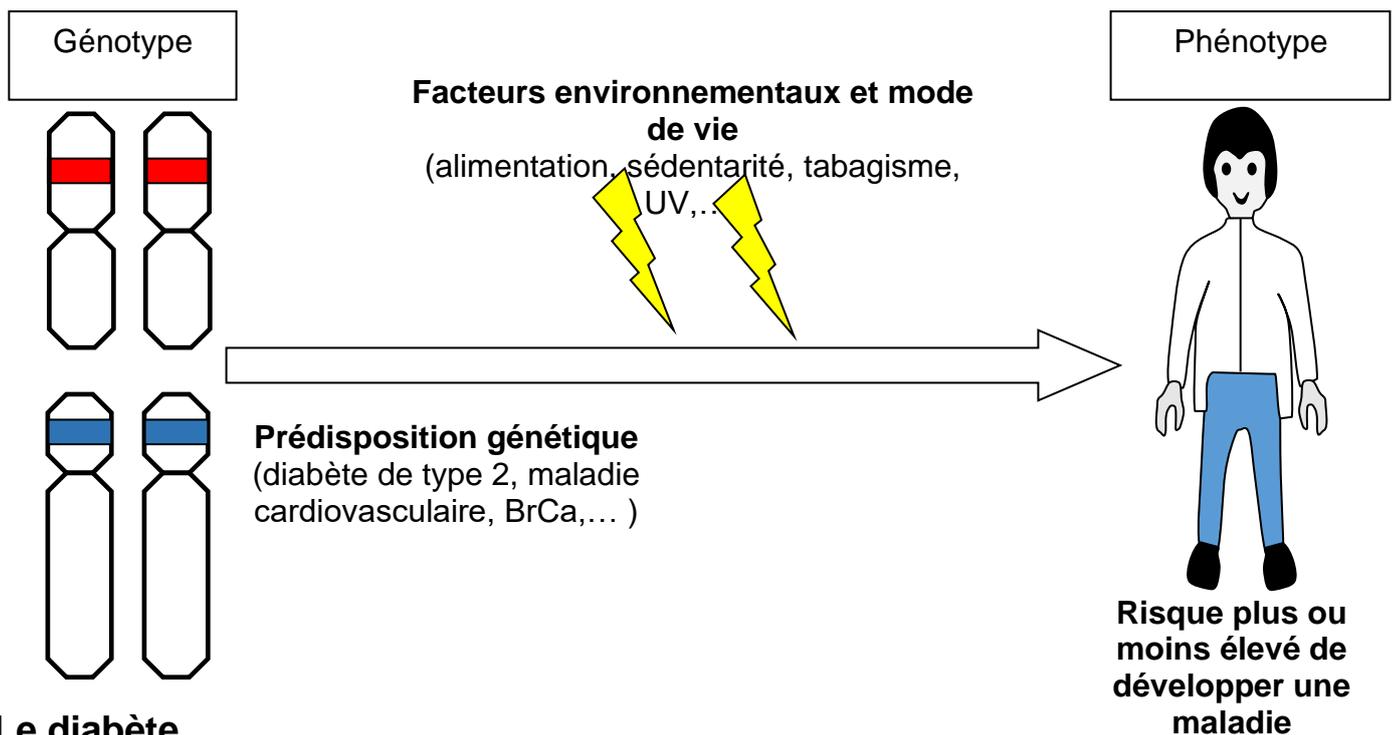
I et II : générations

Echiquier prévisionnel de la descendance de I₁ et I₂ :

Génotype Ovule	Spermatozoïde	½ N	½ m
		½ N	½ m
		(N//N) [N]	(N//m) [N]
		(N//m) [N]	(m//m) [m]

Chapitre 15

Maladies plurifactorielles et santé



Le diabète

Génétique et diabètes (extrait du site de georges dolisi)

1 - Le diabète insulino-dépendant (type I)

Parmi toutes les familles recensées qui présentent un DID, on estime à 10% seulement celles qui transmettent le diabète de façon héréditaire "classique". Les autres formes sont considérées comme consécutives aux facteurs psychosomatiques et/ou environnementaux. Mais depuis quelques années, les chercheurs des nombreuses équipes qui travaillent sur l'influence des gènes sur les diabètes, ont montré qu'il existe au moins une quinzaine de gènes dits "de susceptibilité" du DID.

Chromosome concerné	Gène	Rôle normal du gène	Action probable du gène muté
6p21 bras court du chromosome 21	HLA ou du CMH	Découvert par le Pr. Jean Dausset, le système HLA (Human Leucocyte Antigen) ou CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) est un ensemble de protéines codées par plusieurs gènes DR ET DQ.	Plusieurs diabétiques présentent les gènes DR3 ou DR4. Les mécanismes ne sont pas encore élucidés.
11p15 bras court du chromosome 11	de l'insuline	Le gène de l'insuline présente une région appelée "promotrice" qui a pour rôle de réguler la production de l'insuline par le reste du gène.	Certains diabétiques de type I présentent des mutations de la région promotrice du gène de l'insuline.
	CTLA4	La protéine CTLA4 est impliquée dans le système immunitaire.	Sa déficience (gène muté) pourrait intervenir dans la destruction des îlots de Langerhans.

2 - Le diabète non insulino-dépendant (type II)

Chromosome concerné	Gène	Rôle normal du gène	Action probable du gène muté
17	glucagon	Production du glucagon, hormone hyperglycémiant. Ses récepteurs sont sur les membranes des cellules des îlots de Langerhans, des cellules musculaires et adipeuses. Le glucagon régule la sécrétion de l'insuline.	
1 7 12 13 17	HNF-4alpha glucokinase HNF-1alpha IPF-1alpha HNF-1bêta	La glucokinase permet aux cellules hépatiques de capter le glucose et aux cellules pancréatiques de sécréter l'insuline.	Diabète "MODY" qui touche des sujets jeunes. 5 gènes sont impliqués : MODY 1 : HNF-4alpha, MODY 2 : glucokinase, MODY 3 : HNF-1alpha, MODY 4 : IPF-1 et MODY 5 : HNF-1bêta.

MODY = Maturity Onset type Diabetes of the Young. Il s'agit d'une forme de diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type II, qui a deux particularités : il est identifiable dès l'enfance ou l'adolescence, d'où son nom: Maturity-Onset Diabetes of the Young, ou diabète de type adulte chez le jeune et il est familial, transmis selon une hérédité autosomique dominante : on le retrouve dans les deux sexes, chez la moitié des sujets dans chaque génération (fratrie) au sein d'une famille

HNF = Hepatic Nuclear Factor.

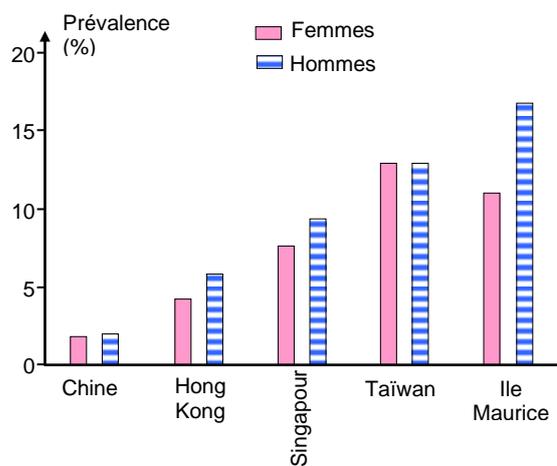
IPF = Insulin Promoteur Factor.

Diabète de type 2, maladie polygénique D'après manuel 1S, Nathan 2011

Gène et chromosome	Variant allélique	Fonction de la protéine	Population étudiée	année	risque
<i>Calpain 10</i> ; chr2	SNP43/19/63	Protéase	239 familles d'américains d'origine mexicaine	2000	x 3
<i>Calpain 10</i> ; chr2	SNP43/19/63	Protéase	468 Indiens d'Amérique	2002	x 5,8 à 6,5
<i>PPAR gamma</i> ; chr3	Pro12Ala	Contrôle de l'expression génétique	Compilations de publications scientifiques portant sur 32849 cas	2009	x 0,8
<i>Kir6.2</i> ; chr11	Glu23Lys	Canal à potassium	225 individus Caucasiens	1996	x 1
<i>Kir6.2</i> ; chr11	Glu23Lys	Canal à potassium	2486 Britanniques	2003	x 1,2
<i>Kir6.2</i> ; chr11	Glu23Lys	Canal à potassium	490 individus intolérants au glucose	2004	x 6

Diabète type 2 : prévalence chez les chinois de divers pays

Compilations diverses : "Diabete Voices" (2003 à 2006), , <http://www.novonordisk.com> ,.....



Le cancer

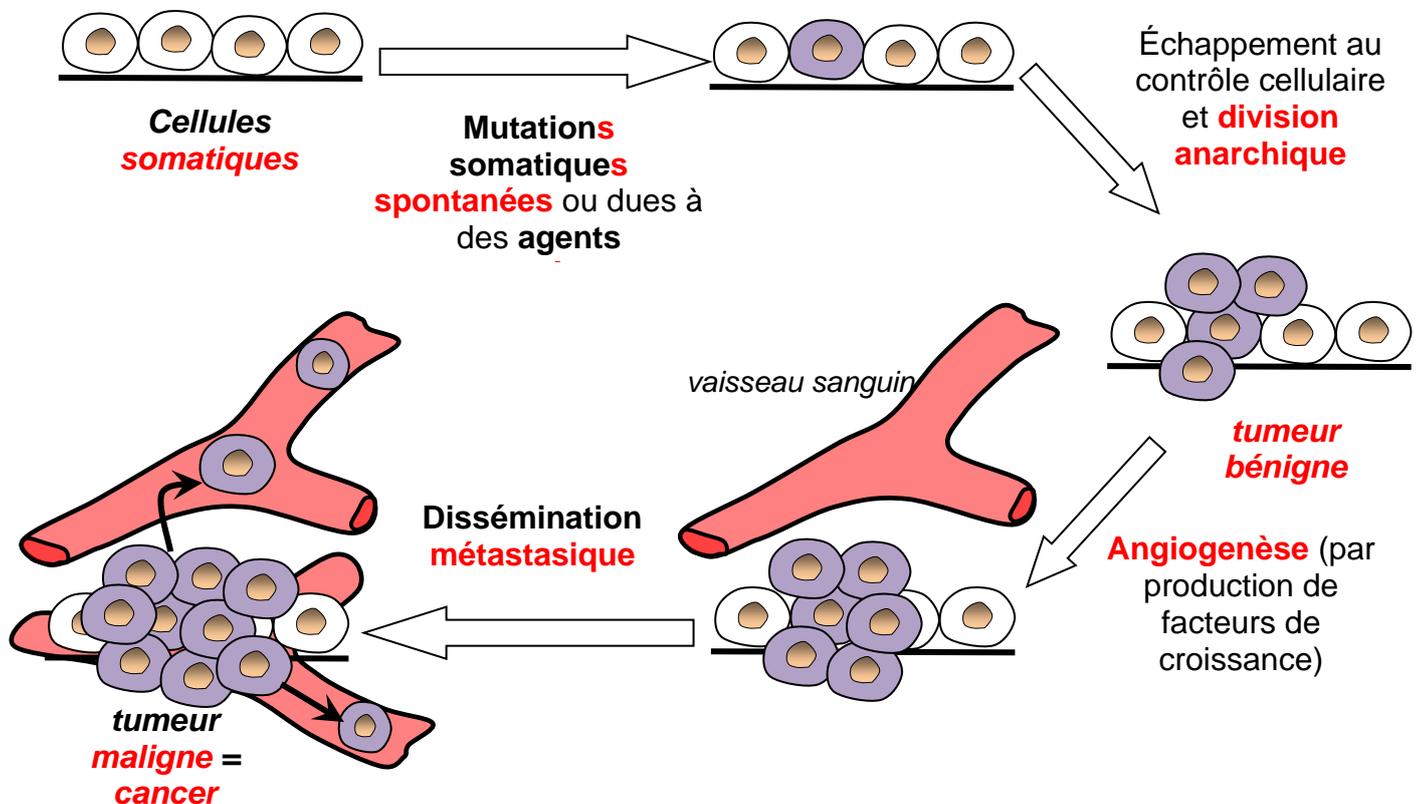
Alimentation, activité, état physique et cancers – Le Monde18-02-09 (INCa)

aliments, activité, état	organes											
	bouche, pharynx et larynx	oesophage	poumon	estomac	pancréas	vésicule biliaire	foie	côlon, rectum	sein avant ménopause	sein après ménopause	endomètre	rein
légumes non féculents												
fruits												
activité physique								côlon				
allaitement												
viandes rouges												
charcuteries												
sel												
aliments salés												
boissons alcoolisées												
compléments alimentaires à base de β carotène												
excès d'adiposité abdominale												
corpulence												

risque augmenté ■ convaincant
■ probable

risque diminué ■ convaincant
■ probable

Les étapes de la cancérisation



Limiter la probabilité de l'apparition d'un cancer par une prévention contre :

- les agents mutagènes par un mode de vie sain
- les virus par une vaccination efficace

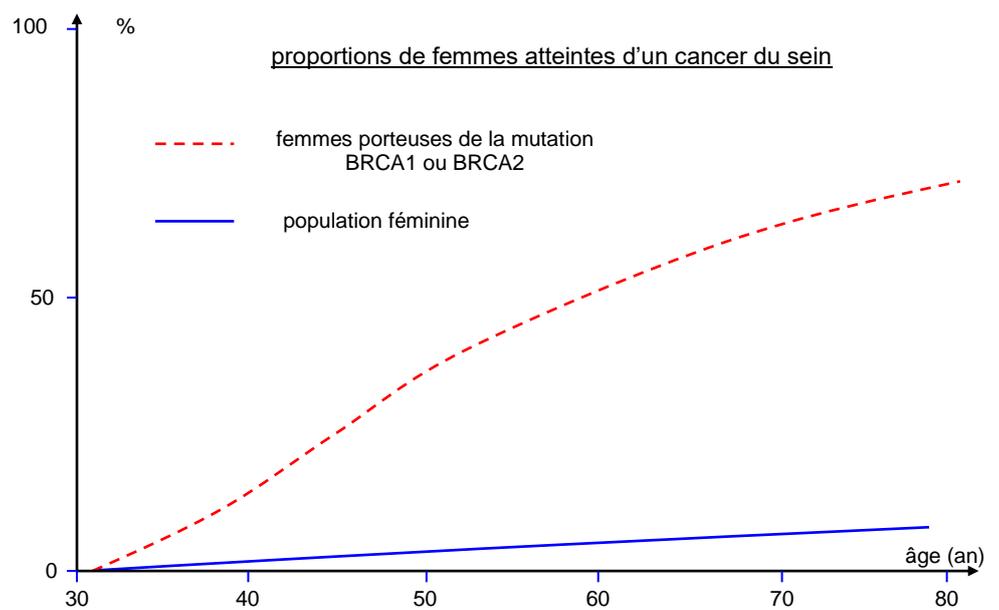
Le risque familial de cancer du sein. (bac ES 2007)

Deux gènes importants sont actuellement identifiés : on les a appelés les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, abréviations de «BREast CAncer» qui signifie «cancer du sein» en anglais.

Ces deux gènes ont été respectivement identifiés en 1994 et 1995 et localisés sur les chromosomes 17 et 13. Ils interviennent également dans l'apparition des cancers de l'ovaire.

Les allèles mutés des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont dominants.

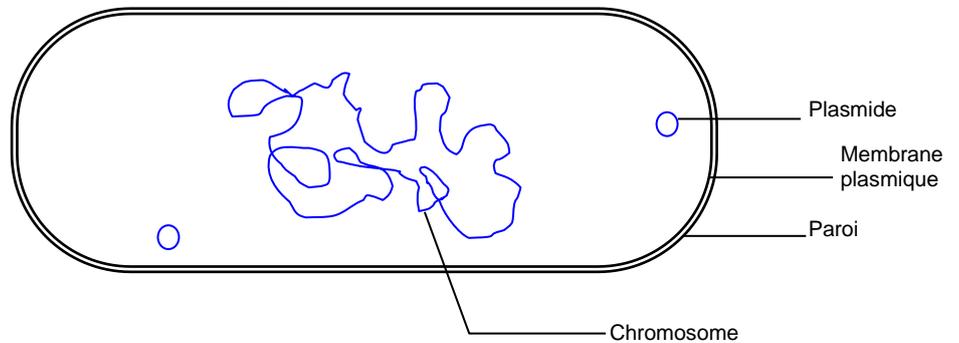
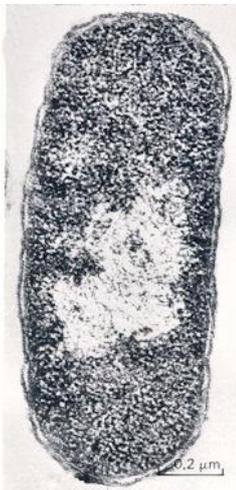
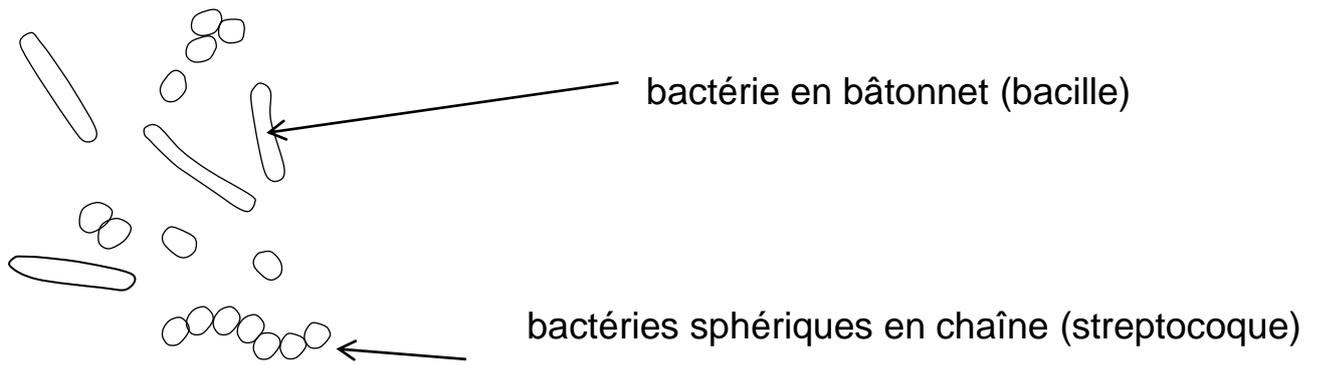
Les hommes porteurs d'un allèle muté du gène *BRCA1* ou du gène *BRCA2* développent rarement un cancer du sein, mais ils peuvent transmettre cet allèle à leurs enfants.



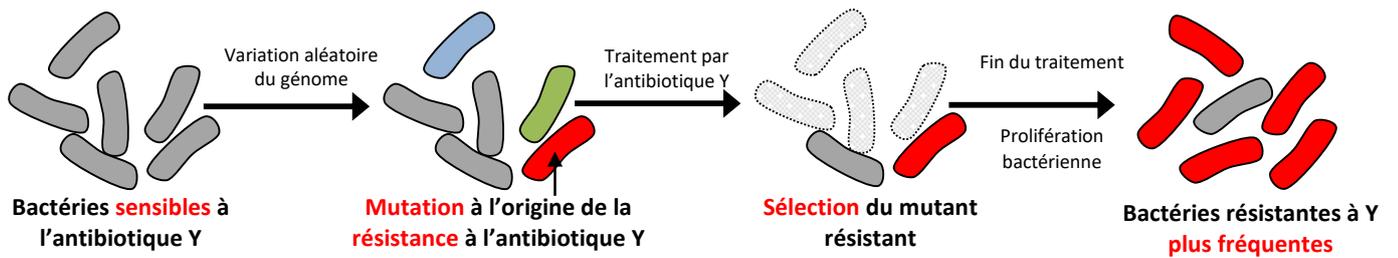
D'après : « livret d'information et de dialogue à l'usage des personnes consultant pour un risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire ».

Chapitre 16

Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques

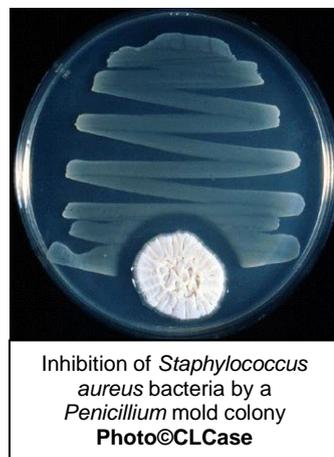
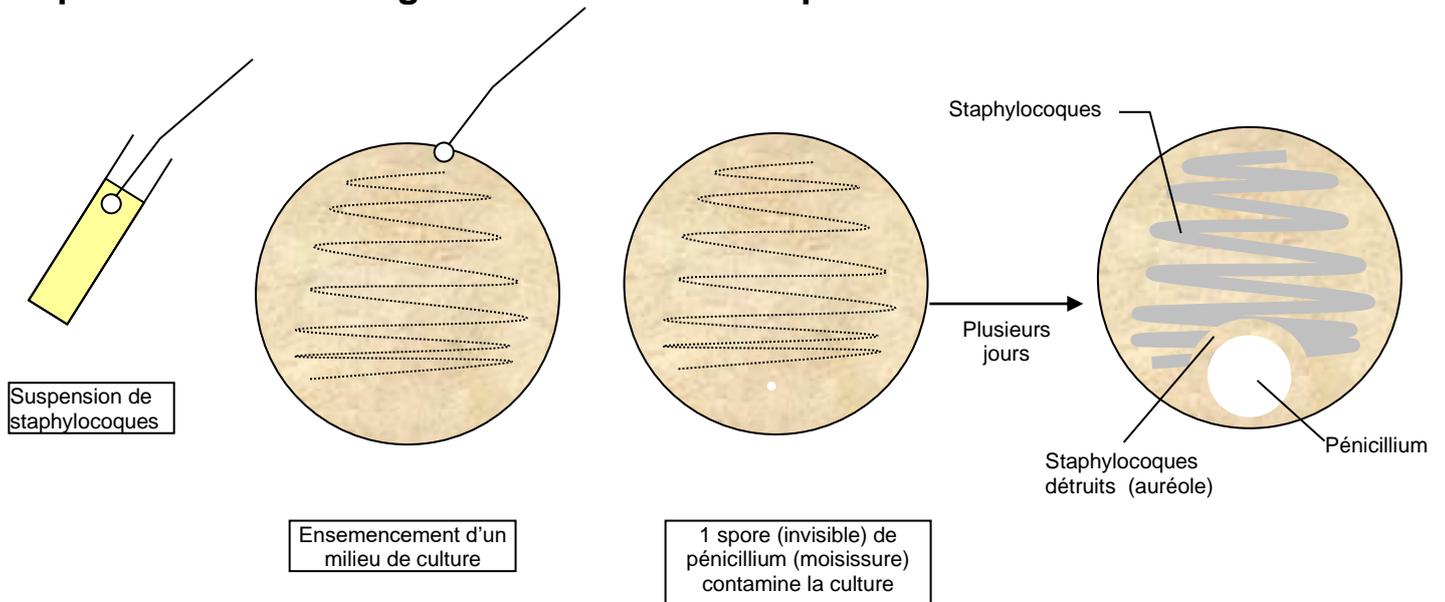


bactérie, chromosome et plasmide



Sélection des bactéries antibiorésistantes

Expérience de Fleming : la découverte de la pénicilline



Consommation d'antibiotiques et résistance des pneumocoques en Europe

Consommation d'antibiotiques et résistance des pneumocoques en Europe		
Données année 2005		
pays	Doses journalières d'antibiotiques pour 1000 personnes – unité = "unité officielle"	Résistance des pneumocoques
Allemagne	12,5	1 – 5 %
Autriche	12,5	1 – 5 %
Belgique	24	5 – 10 %
Danemark	10	1 – 5 %
Espagne	30	25 – 50 %
Finlande	17	5 – 10 %
France	33	> 50 %
Irlande	16	5 – 10 %
Italie	20,5	10 – 25 %
Luxembourg	23	> 50 %
Pays-Bas	7,5	1 – 5 %
Portugal	26	10 – 25 %
Royaume-Uni	16	1 – 5 %