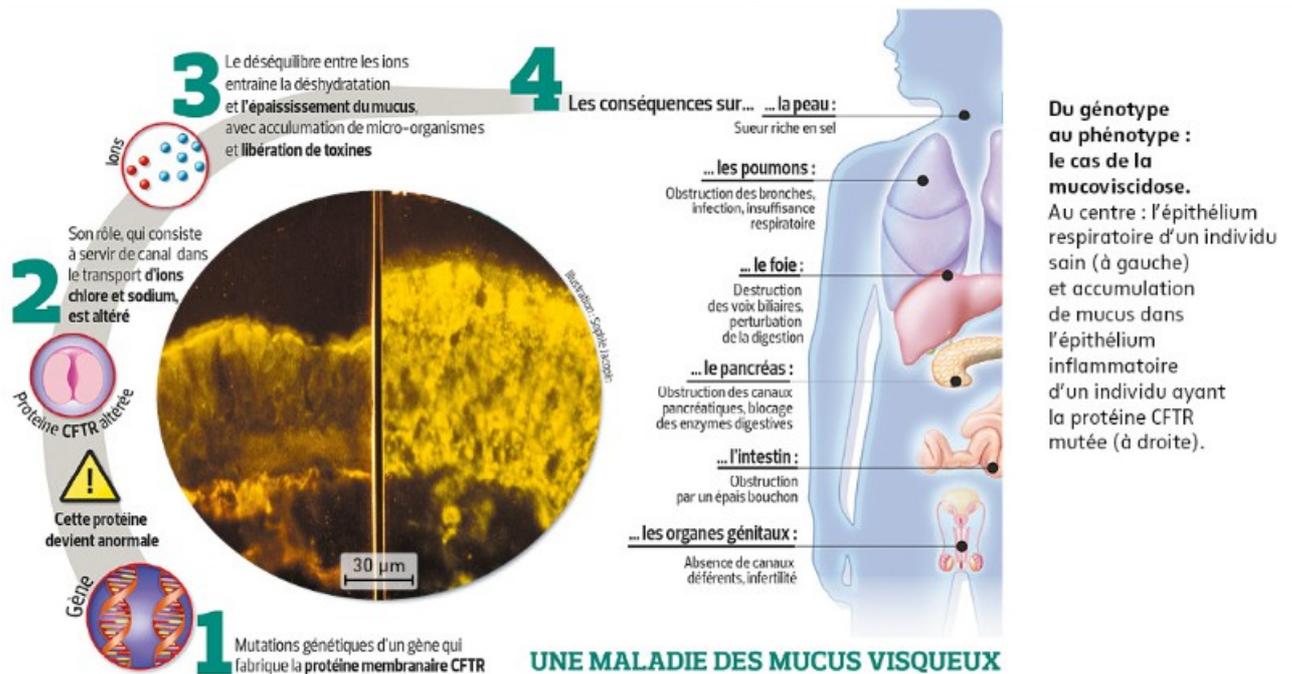


Fiche 7 - Prédiction en génétique humaine

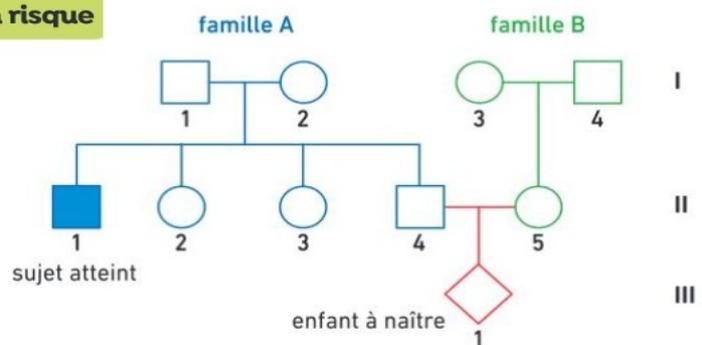
On étudie la transmission de la mucoviscidose, maladie autosomique récessive, dans deux familles A et B.



Une analyse généalogique pour évaluer un risque

Chaque année, 200 enfants naissent en France avec la mucoviscidose, ce qui représente environ une naissance sur 4 500. Il existe cependant de fortes disparités régionales : ainsi en Bretagne la fréquence est plus élevée (1 naissance sur 3 000) et on estime qu'en Bretagne 1 personne sur 27 environ est hétérozygote.

Une consultation de conseil génétique permettra, après une analyse généalogique, d'évaluer un risque de maladie génétique, et d'orienter ainsi éventuellement vers le dépistage de l'hétérozygotie ou vers un diagnostic prénatal.



Arbres généalogiques de deux familles bretonnes dont un membre est atteint de mucoviscidose.

D'après les données de l'arbre généalogique, calculer le risque que le fœtus soit atteint de mucoviscidose.

Ce risque est le produit :

- du risque que le père porte l'allèle morbide
- du risque que la mère porte l'allèle morbide
- du risque que le fœtus reçoive deux allèles morbides (maladie récessive)

Les risques s'expriment par des fractions, par exemple 1/27

L'apport des techniques de la biologie moléculaire :

Les techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui d'accéder très rapidement au génome individuel et de créer des banques de données permettant de collecter et de mettre à disposition des chercheurs l'ensemble des informations connues sur un gène.

Le document suivant (votre livre p 51) explique comment détecter un allèle mutant par RFLP (restriction fragment length polymorphism) :

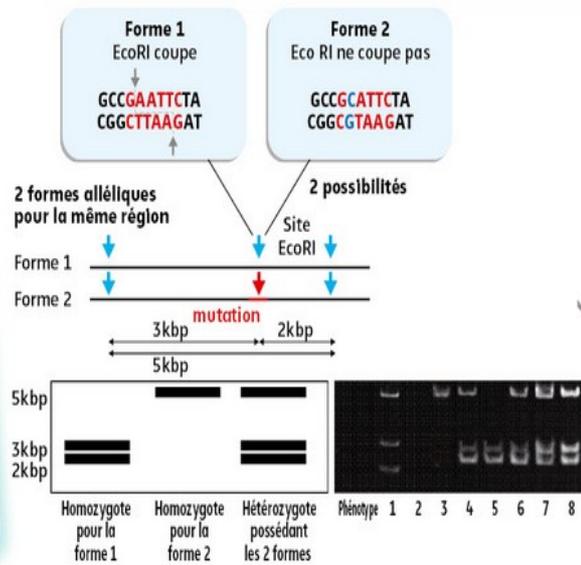
Les chiffres 5Kb, 2Kb et 3Kb indiquent la longueur des fragments d'ADN (Kb signifie kilobases).

Repérer la forme non mutée et la forme mutée du gène. Justifier.

Indiquer parmi les individus 1 à 8, lequel ou lesquels seraient atteints dans le cas d'une maladie autosomique récessive.

Détecter un allèle mutant du gène CFTR dans une famille par RFLP

PRINCIPE
La RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) est une technique basée sur le découpage des gènes par des enzymes sur des sites très précis. La mutation de ces sites rend impossible la découpe enzymatique. On fait ensuite migrer par électrophorèse les différents fragments géniques obtenus pour identifier la version allélique de l'individu que l'on compare à des témoins.



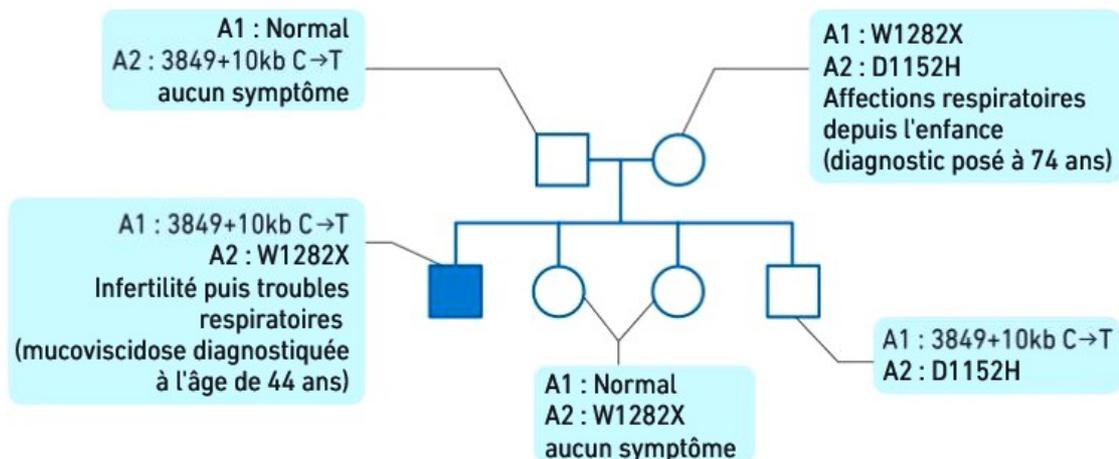
Principe de la méthode RFLP et résultat de l'électrophorèse pour détecter l'allèle mutant Δ F508.

Code Allèle	Fréquence	Effets
F508del	69,74 %	Mucoviscidose
G542X	2,54 %	Mucoviscidose
G551D	2,10 %	Mucoviscidose
N1303K	1,58 %	Mucoviscidose
R117H	1,31 %	Variés
W1282X	1,22 %	Mucoviscidose
621+1G → T	0,93 %	Mucoviscidose
R553X	0,93 %	Mucoviscidose
1717-1G → A	0,86 %	Mucoviscidose
3849+10kbC → T	0,82 %	Mucoviscidose
R1162X	0,46 %	Mucoviscidose
D1152H	0,40 %	Variés

On connaît plus de 2000 mutations différentes du gène CFTR responsables de formes plus ou moins graves de mucoviscidose. Le document ci-contre est extrait de la banque de données concernant la mucoviscidose

Des données issues de la banque « CFTR 2 » (89 052 patients et 412 allèles référencés).

La famille A (doc. 1) a fait l'objet d'une analyse génétique approfondie précisant les allèles du gène CFTR de chaque individu et les symptômes associés.



En quoi cette analyse précise-t-elle le calcul de risque effectué précédemment ?