

## Variation génétique et santé (cours 1) 311. Mutations et santé -312. Patrimoine génétique et santé

(à compléter avec votre livre Magnard page 292 à 294)

Tous les individus d'une même espèce possèdent un patrimoine génétique très proche, mais **aucun génome n'est exactement identique à un autre**, à l'exception des jumeaux monozygotes. Ces différences s'expliquent par des **mutations de l'ADN** apparues au cours des générations et conservées dans les populations.

La plupart de ces mutations n'ont pas de conséquence sur la santé. Cependant, certaines peuvent modifier la production ou le fonctionnement de protéines indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles peuvent alors être à l'**origine de maladies génétiques**.

D'autres maladies ne sont pas causées par un seul gène mais par l'**action combinée de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux**, comme l'alimentation, l'activité physique ou certaines conditions de vie.

Comprendre les relations entre **variation génétique et santé** permet donc d'identifier les causes de certaines pathologies et d'améliorer leur prévention et leur traitement.

### Comment les variations du génome humain peuvent-elles influencer la santé et l'apparition de certaines maladies ?

#### I. Les mutations génétiques peuvent être responsables de maladies

Certaines maladies sont dues à **des mutations de l'ADN qui affectent le fonctionnement d'un gène**. Ces mutations peuvent entraîner la production d'une protéine anormale ou empêcher la production de la protéine correspondante. Lorsque cette protéine joue un rôle important dans l'organisme, son altération peut provoquer une maladie.

Lorsqu'une maladie est liée à la mutation d'un seul gène, on parle de **maladie monogénique**.

Par exemple, la **drépanocytose** ou les  **$\beta$ -thalassémies** sont des maladies dues à des mutations du gène codant une chaîne de l'hémoglobine. Ces mutations modifient la structure ou la fonction de cette protéine et perturbent le fonctionnement des globules rouges.

Une mutation modifie donc le **phénotype moléculaire**, c'est-à-dire la structure ou le fonctionnement des protéines produites. Cette modification peut ensuite entraîner des changements dans le **phénotype cellulaire**, puis dans le **phénotype de l'organisme**, c'est-à-dire l'ensemble des symptômes observables.

#### 1. La transmission des maladies génétiques

L'étude des **arbres généalogiques** permet de comprendre comment certaines maladies génétiques se transmettent au sein des familles.

Certaines maladies monogéniques sont transmises selon un mode **autosomique récessif**. Dans ce cas, la maladie ne se manifeste que chez les individus possédant **deux allèles mutés**. Les individus possédant un seul allèle muté et un allèle normal ne sont pas malades : ils sont appelés **porteurs sains**.

La **mucoviscidose** constitue un exemple de maladie autosomique récessive. Elle est due à une mutation du gène **CFTR**, situé sur le chromosome 7. Ce gène code une protéine impliquée dans le transport des ions à travers la membrane cellulaire. Lorsque cette protéine est absente ou non fonctionnelle, les sécrétions produites par certaines cellules deviennent **anormalement épaisses et visqueuses**. Cela provoque notamment des difficultés respiratoires et des infections pulmonaires fréquentes.

L'étude des arbres généalogiques permet également d'estimer le **risque génétique** pour les descendants. Par exemple, lorsque deux parents sont porteurs sains d'une maladie autosomique récessive, chaque enfant a **25 % de probabilité d'être atteint, 50 % de probabilité d'être porteur sain et 25 % de probabilité d'être sain**.

Dans certains cas, une maladie génétique peut apparaître sans être héritée des parents. Elle est alors due à **une mutation nouvelle**, appelée **mutation de novo**, survenue lors de la formation des gamètes.

#### 2. Prévention et traitement des maladies génétiques

Les progrès de la génétique permettent aujourd'hui d'identifier certaines mutations responsables de maladies. Le **diagnostic génétique** peut être utilisé pour détecter la présence d'un allèle muté.

Dans certains cas, un **dépistage précoce** permet de mettre en place rapidement une prise en charge médicale afin de limiter les effets de la maladie. Par exemple, certaines maladies génétiques sont détectées dès la naissance grâce au **dépistage néonatal**.

Les traitements actuels visent souvent à **compenser la fonction altérée** ou à limiter les symptômes de la maladie. Il est parfois également possible d'adapter les conditions de vie afin de réduire l'impact de la pathologie.

Une autre approche en développement est la **thérapie génique**. Cette technique consiste à introduire dans les cellules du patient **une copie fonctionnelle du gène muté**, afin de rétablir la production de la protéine normale. Cette stratégie représente un espoir important pour le traitement de certaines maladies génétiques.

## **II. Le patrimoine génétique peut favoriser certaines maladies multifactorielles**

La plupart des maladies humaines ne sont pas dues à la mutation d'un seul gène. Elles résultent plutôt de **l'interaction entre plusieurs gènes et des facteurs environnementaux**. On parle alors de **maladies multifactorielles**.

Dans ce cas, certains allèles présents dans le génome peuvent **augmenter la probabilité de développer une maladie** sans provoquer systématiquement son apparition. Ces allèles sont appelés **gènes de prédisposition**.

Le patrimoine génétique d'un individu peut donc influencer sa santé en augmentant ou en diminuant **le risque de développer certaines pathologies**. Toutefois, l'apparition de ces maladies dépend aussi fortement de facteurs liés **au mode de vie ou à l'environnement**.

### **1. Exemple : le diabète de type 2**

Le **diabète de type 2** est une maladie caractérisée par une augmentation durable de la concentration de glucose dans le sang.

Cette maladie est liée à **plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et dans l'action de l'insuline**. Certaines variantes génétiques augmentent donc la probabilité de développer cette pathologie.

Cependant, le diabète de type 2 dépend également de nombreux **facteurs environnementaux**. Une alimentation trop riche, le manque d'activité physique, le surpoids ou l'obésité augmentent fortement le risque d'apparition de la maladie.

Ainsi, même si une personne possède des **gènes de prédisposition**, la maladie ne se développe pas nécessairement si les facteurs de risque environnementaux sont limités.

### **2. L'apport des études épidémiologiques**

Pour comprendre l'origine des maladies multifactorielles, les scientifiques utilisent des **études épidémiologiques**. Ces études analysent la fréquence et la répartition des maladies dans les populations afin d'identifier les facteurs qui augmentent le risque de développer une pathologie.

**L'épidémiologie descriptive** : permet d'étudier la répartition d'une maladie selon le temps, le lieu ou les caractéristiques des populations.

**L'épidémiologie analytique** : permet quant à elle d'identifier les **facteurs de risque** associés à une maladie en comparant différents groupes d'individus.

Par exemple, ces études ont montré que des facteurs comme **le surpoids, la sédentarité ou l'hypertension** augmentent fortement le risque de développer un diabète de type 2.

Ces analyses statistiques permettent donc de mettre en évidence **l'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux** dans l'apparition des maladies.

#### **Bilan :**

Les individus présentent des **variations génétiques** liées aux mutations de l'ADN. Certaines mutations peuvent altérer le fonctionnement de protéines et provoquer des **maladies génétiques monogéniques**, dont la transmission peut être étudiée grâce aux arbres généalogiques et au calcul du risque génétique.

Cependant, la majorité des maladies humaines sont **multifactorielles** et résultent de l'interaction entre plusieurs gènes et des facteurs environnementaux. Le patrimoine génétique d'un individu peut donc constituer une **prédisposition**, mais les conditions de vie et l'environnement jouent également un rôle essentiel.

Les progrès de la génétique permettent aujourd'hui d'améliorer **le dépistage, la prévention et les traitements**, notamment grâce au développement de la **thérapie génique** et de la médecine personnalisée.