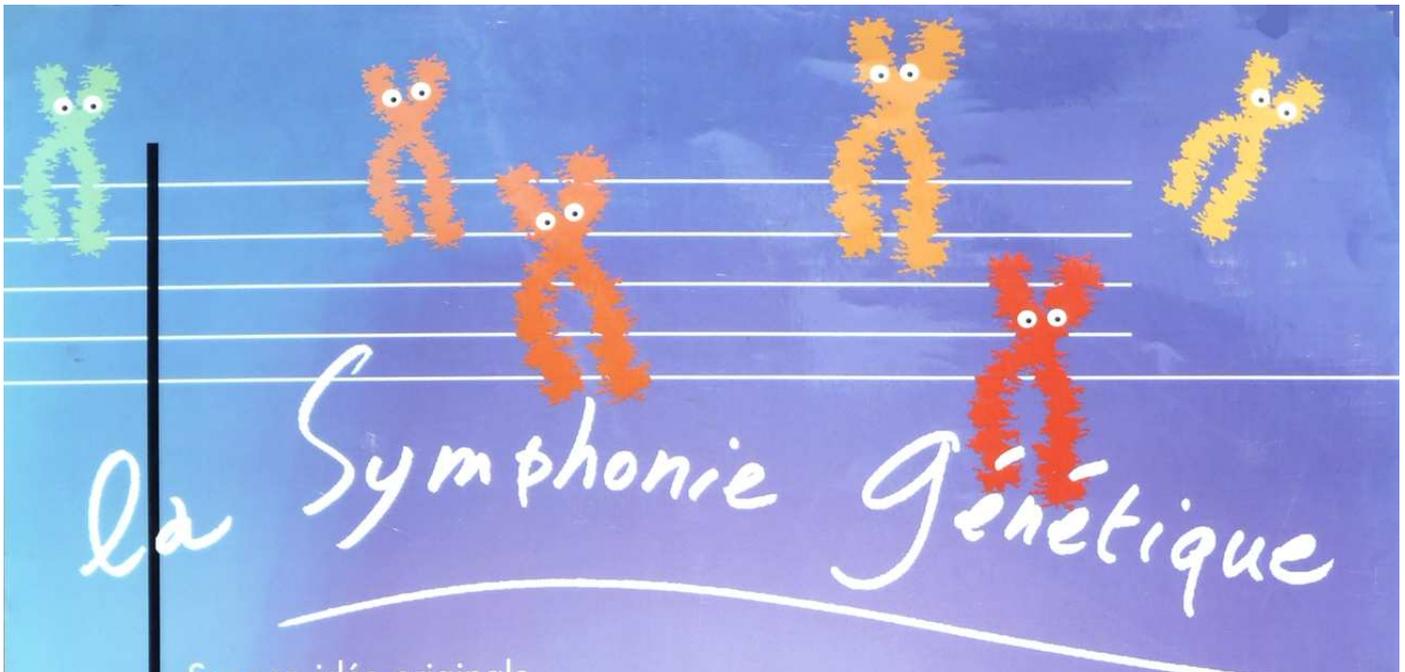


La symphonie génétique



la Symphonie Génétique

Sur une idée originale
des Clubs INSERM
Jeunesse (CIJ)
de la Madeleine,
Lons-le-Saunier, Lure,
Morteau, Orléans et
Poitiers

Mise en musique
par Laurent ROSSINI,
Bureau de l'action culturelle
de l'INSERM

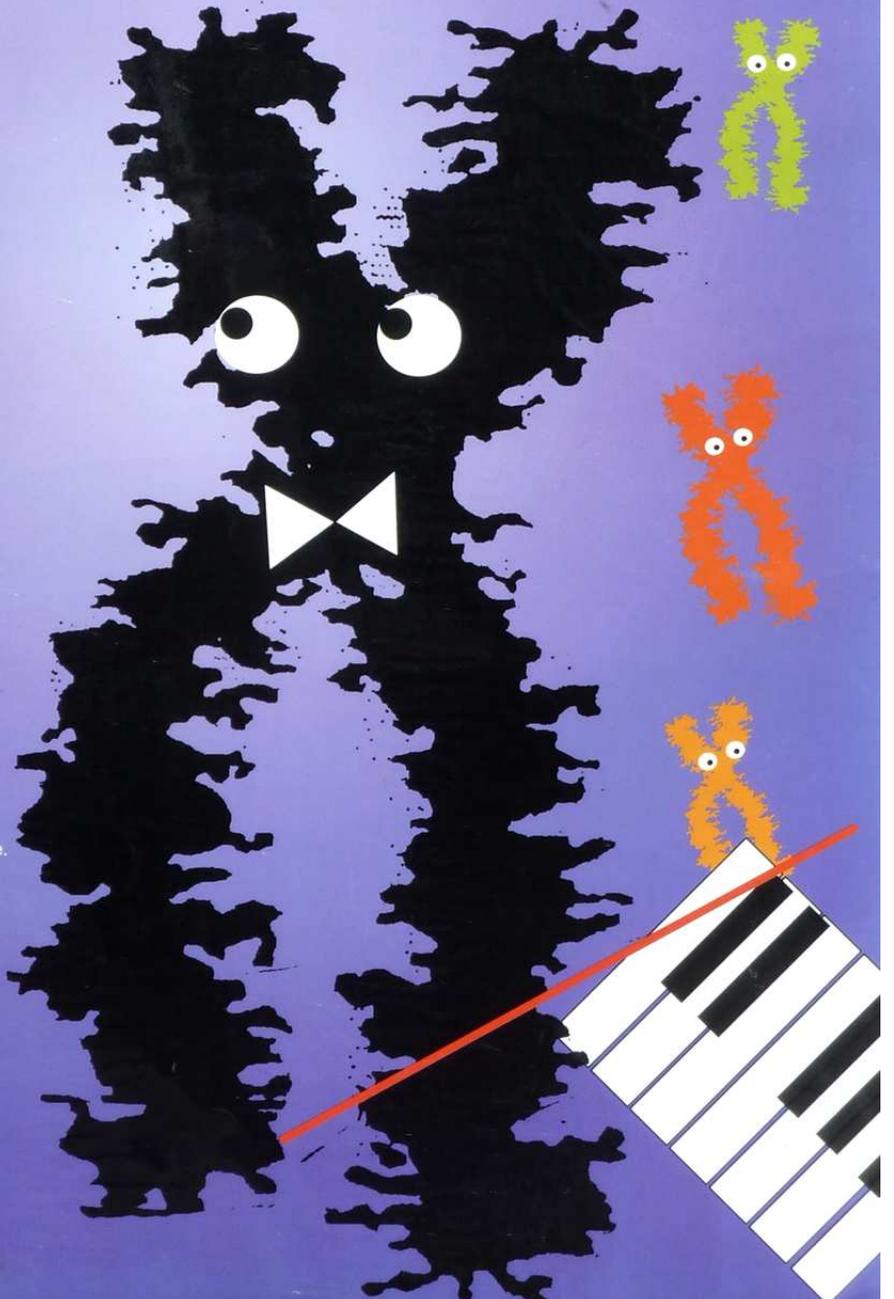
Orchestration scientifique
de Josué FEINGOLD
INSERM (Unité 155)

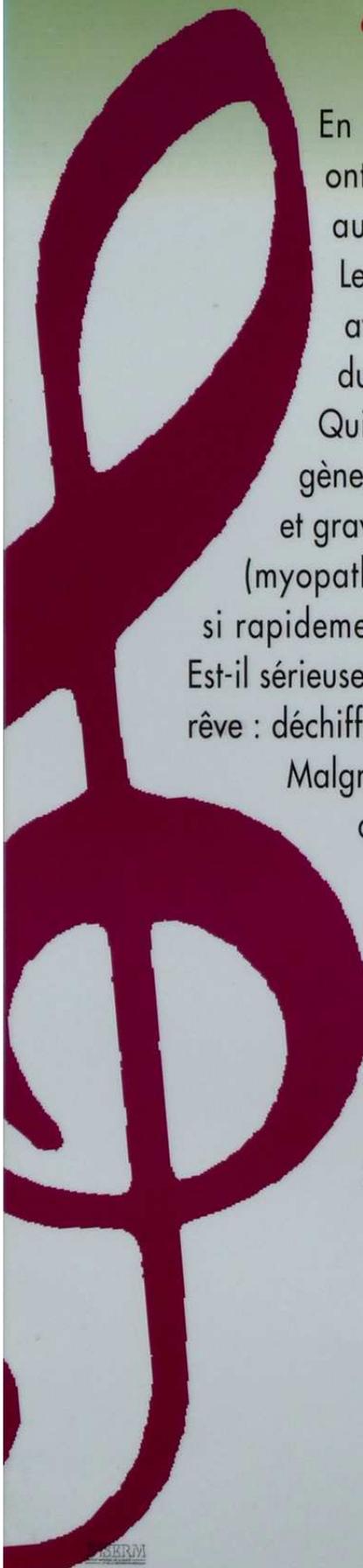
Remerciements au Bureau
de l'Image de l'INSERM.

avec le soutien du Ministère de
l'enseignement supérieur
et de la recherche, de la Mutuelle
générale de l'éducation nationale
et du Réseau national de santé publique.



INSERM
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ
ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE





UVERTURE

En quelques décennies, les progrès en génétique ont été si rapides que cette discipline est passée au premier plan des connaissances médicales.

Les années 80 resteront un tournant dans son histoire avec la publication de la première carte génétique du génome humain. D'autres suivront plus précises.

Qui pouvait imaginer à l'époque, que de nombreux gènes responsables de maladies génétiques fréquentes et graves, de causes alors totalement incomprises

(myopathie de Duchenne, mucoviscidose...) seraient

si rapidement localisés, cernés, isolés, identifiés ?
Est-il sérieusement permis d'envisager la réalisation d'un vieux rêve : déchiffrer le programme génétique de l'homme ?

Malgré les progrès de ces quinze dernières années,

aujourd'hui l'enjeu reste de taille : répertorier précisément chacune des 7 milliards de paires de bases qui composent le génome humain de chaque cellule.

Oeuvre inachevée dont on tente de retrouver la composition, cette symphonie génétique vous dévoile ses premières mesures.

Spectateur, vous êtes aussi son principal interprète !

Silence !

Le chef d'orchestre s'apprête à lancer ses premiers coups de baguette ...

ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE

Chef d'Orchestre de l'Opéra vivant

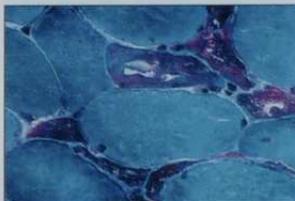
Où se trouvent les molécules d'ADN dans un organisme ?
Appartenant au monde microscopique, elles sont invisibles à l'oeil nu.
Mais alors, où sont-elles ?

Notre corps est fait d'organes et de tissus différents tels que la peau, le cerveau, le foie, les muscles, les os...
Chacune de ces parties est elle-même un assemblage constitué de composants fondamentaux, spécialisés et différenciés : les cellules.
Au total, 50 000 milliards dans le corps humain.

Exemples de cellules :



Peau humaine. Microscopie optique
© Photothèque INSERM. Dr Foure



Muscle humain. Microscopie optique
© Photothèque INSERM. U 153

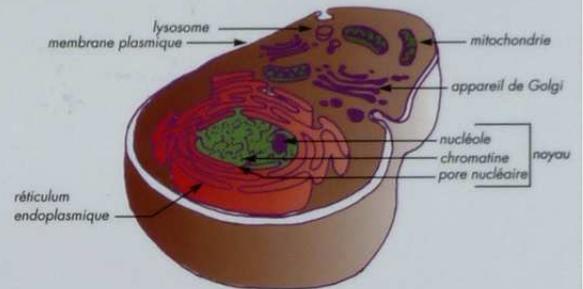


Epiderme néoformé Microscopie optique
© Photothèque INSERM. Pi L. Dubertrat

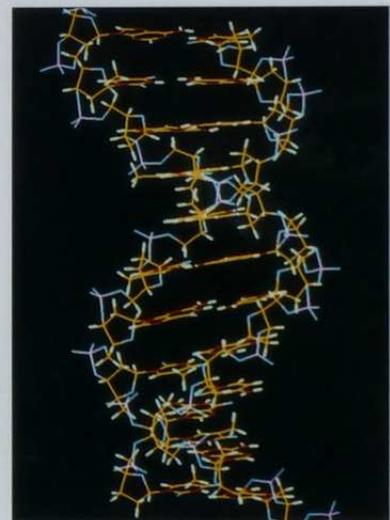
Les cellules, (on en distingue jusqu'à 200 types !), sont de véritables mini-usines dans lesquelles se déroulent toutes les réactions biochimiques.
Leur structure globale est toujours la même : une membrane cellulaire entoure le cytoplasme contenant les différents organites dont la fonction est de fabriquer des produits spécifiques (neurotransmetteurs, enzymes, hormones).



© Photothèque INSERM. M. Depardieu



Chacune de ces cellules possède un noyau au coeur duquel se trouve la chromatine, réseau de filaments enchevêtrés. A certains moments de la vie des cellules, notamment lorsque l'une d'elles va se diviser, la chromatine perd cette forme pour se rassembler en un petit nombre de corpuscules distincts : les chromosomes (23 paires dans chaque cellule), composés de protéines et de fils d'ADN.



Hélice d'ADN (reconstitution par ordinateur). Les carbones sont en orange, les oxygènes en bleu, les azotes en rouge, les hydrogènes en blanc et les phosphores en violet.
© Photothèque INSERM. Dr Foure

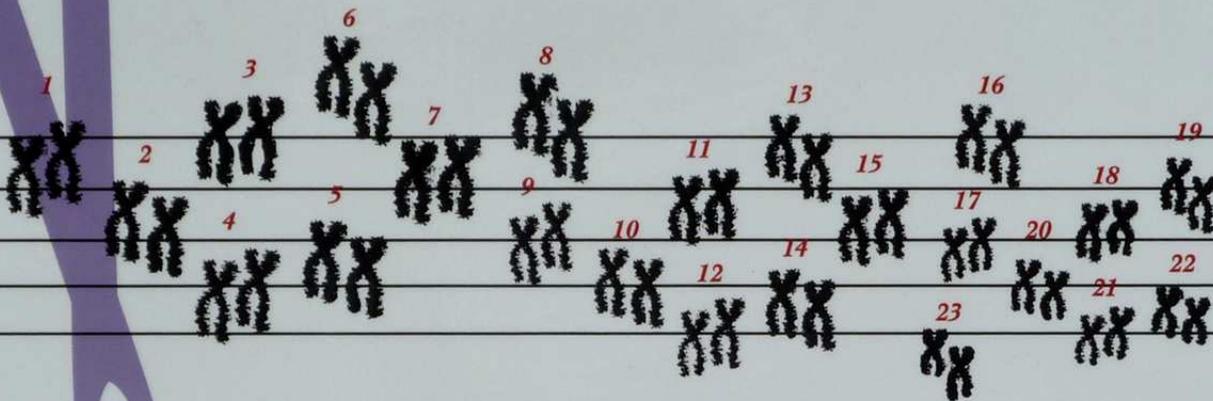
Cet ADN (appelé aussi "patrimoine héréditaire" ou "génome") est une très longue échelle torsadée de forme hélicoïdale, contenant les gènes : instructions nécessaires au développement de l'individu et au fonctionnement quotidien de la cellule.

On estime de 50 000 à 100 000 le nombre de gènes existants.

Doubles croches pour une partition

Véritable composition écrite en 46 notes, le caryotype représente l'ensemble des chromosomes d'une cellule de l'organisme humain.

Grâce à lui, on peut déceler les erreurs d'écriture glissées dans la symphonie.



Etude des lymphocytes. Observation au microscope
© Photothèque INSERM. M. Depardieu

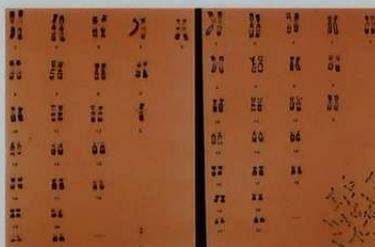
C'est par mitose (division cellulaire, du grec *mitosis*, filament) que se forment à partir d'une cellule unique, la cellule-oeuf, les dizaines de milliards de cellules qui constituent le corps humain. Généralement, les chromosomes ne sont visibles qu'au cours de ce phénomène complexe.

C'est en métaphase qu'ils sont le mieux individualisés et séparés les uns des autres.

Pour ces raisons, leur dénombrement et leur description dans une espèce se font toujours à ce stade.



Découpe d'une planche de chromosomes
© Photothèque INSERM. M. Depardieu



Chromosomes humains. 46 XY (H) et 46 XX (F)
© Photothèque INSERM. U 242

Comment obtenir un caryotype ?

Par simple prise de sang, on prélève des globules blancs. En faisant agir sur eux de la colchicine, on bloque les différentes mitoses au stade métaphase, les chromosomes sont alors bien individualisés et facilement repérables. Ils prennent une forme caractéristique représentant 4 bras.

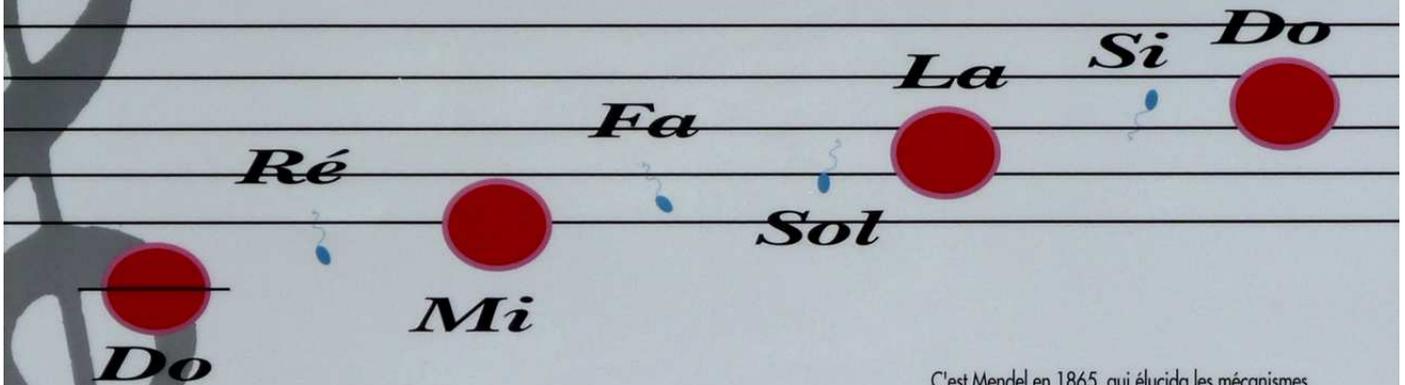
On fait ensuite éclater la cellule sur une lame de verre. Etalés sur un même plan, les chromosomes font apparaître après coloration des bandes transversales sur les bras. Photographiés, ils vont pouvoir être découpés puis rangés par paire, par taille décroissante et en tenant compte (pour des chromosomes de même taille) de la place du centromère et de la disposition des bandes transversales.

Au total, 22 paires de chromosomes identiques deux à deux (autosomes) et une 23ème formée par deux chromosomes semblables chez la femme (XX), mais différents chez l'homme (XY).

TRANSMISSION DES CARACTÈRES

Les gamètes font la gamme

L'hérédité se définit comme la transmission des caractères normaux et pathologiques, de génération en génération. D'une façon apparemment paradoxale, elle agit dans deux sens divergents : d'une part celui de la permanence des caractéristiques générales de l'espèce; d'autre part, celui de variations individuelles.



Un caractère est dominant lorsqu'il est exprimé aussi bien chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Il est récessif s'il n'est exprimé que chez les homozygotes, c'est-à-dire les sujets possédant les deux allèles identiques.

L'anémie falciforme, le syndrome de Tay-Sachs, la thalassémie sont des maladies héréditaires généralement rares, car elles sont récessives et ne s'expriment que lorsque les deux allèles sont présents dans le génotype.

PROBLÈME :

VOUS AVEZ DEVANT VOUS UN PHÉNOTYPE DOMINANT. COMMENT SAVOIR S'IL S'AGIT D'UN HÉTÉROZYGOTE OU D'UN HOMOZYGOTE ?

C'est Mendel en 1865, qui élucida les mécanismes de transmission des caractères héréditaires grâce à ses expériences sur les pois, en concentrant ses travaux non pas sur la transmission des caractères communs à toute une espèce, mais sur les caractères particuliers à certains sujets de celle-ci.



Exemple de transmission du caractère : couleur des yeux.
D'après le guide illustré de la génétique de Larry Gonick et Mark Wheelis
© Belin

Echiquier de croisement

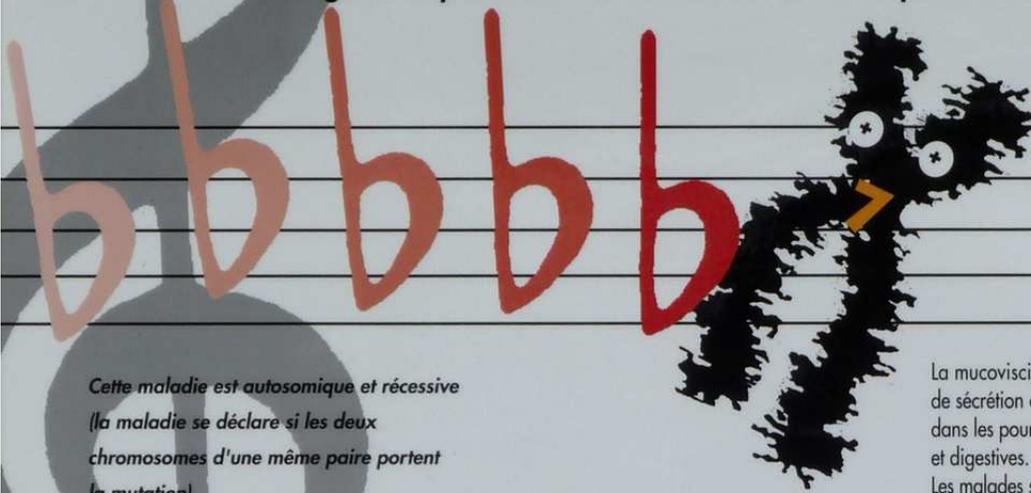
gamètes		b		
		b	cadet	
M	Mb	cadet		
	bb	aîné		

Chaque caractère héréditaire est déterminé par une paire de gènes appelés allèles. Lorsque les deux allèles sont identiques, le sujet est dit homozygote pour ce caractère. S'ils sont dissemblables, il est hétérozygote.

Certains caractères ne sont pas sous le contrôle d'un seul couple d'allèles comme l'était le caractère lisse ou ridé du pois de Mendel, mais de plusieurs.

Bémol sur le chromosome 7

La Mucoviscidose est la maladie héréditaire de l'enfant la plus fréquente en Europe : en France, un enfant atteint naît chaque jour. Le gène responsable est localisé sur la 7ème paire de chromosomes.



Cette maladie est autosomique et récessive (la maladie se déclare si les deux chromosomes d'une même paire portent la mutation).

Quand les deux parents sont porteurs, un enfant sur 4 risque d'être malade.

La moitié de la descendance sera porteuse du gène muté.

La mucoviscidose se manifeste par un excès de sécrétion d'un liquide visqueux (le mucus) dans les poumons, obstruant les voies aériennes et digestives.

Les malades souffrent alors d'infections répétées, d'une insuffisance respiratoire et de troubles digestifs.

On les soulage par une kinésithérapie respiratoire, des antibiotiques ou des extraits pancréatiques. Ces traitements ont augmenté l'espérance de vie d'un enfant atteint, de quelques mois à 20 ou 25 ans... mais restent de simples palliatifs puisque n'agissant pas sur le gène responsable de la maladie.



Epithélium respiratoire normal

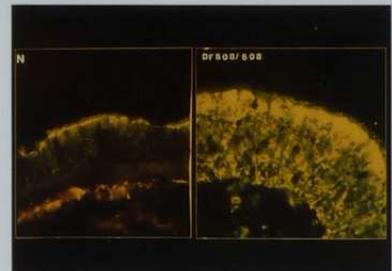


Epithélium respiratoire encombré de mucus.
Illustrations M. Jousset



Adhérence de *Pseudomonas aeruginosa* aux cellules respiratoires sur un sujet atteint de mucoviscidose.

© Photothèque INSERM, E. Puchelle



Localisation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) dans un épithélium respiratoire normal (N) et mucoviscidosique avec mutation (F 508) à l'état homozygote.

© Photothèque INSERM, E. Puchelle

D RÉPANOCYTOSE

D comme... distorsion

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine. Elle touche quelques millions de familles dans le monde, notamment en Afrique noire, dans les pays du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient et des Indes.



En France métropolitaine, ce sont 2 000 à 3 000 personnes atteintes, dont 100 à 150 nouveau-nés par an.

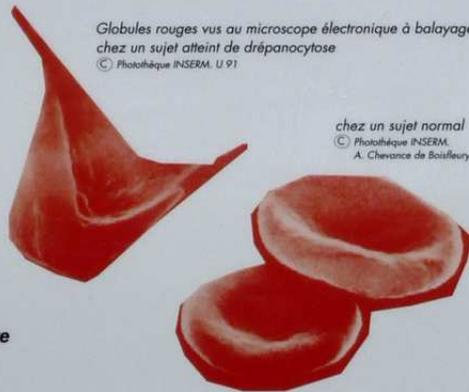
L'hémoglobine, présente en grande quantité dans les globules rouges, transporte l'oxygène des poumons aux différents tissus. Chez l'adulte, elle est formée de 4 chaînes protéiques (2 chaînes de globine alpha et 2 de globine bêta), chacune d'elles étant associée à un atome de fer qui fixe une molécule d'oxygène.

Les personnes atteintes de drépanocytose présentent une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S (ou Hb S).

Cette anomalie est l'expression d'une mutation génique simple qui modifie le 6ème acide aminé de la chaîne bêta : l'acide glutamique est alors changé en valine.

Lorsque les globules rouges arrivent dans les petits vaisseaux des organes où ils larguent leur oxygène, l'hémoglobine S se polymérise en longues fibres rigides donnant au globule une forme caractéristique de faucille. Le globule rouge, ainsi déformé, obstrue les petits vaisseaux des tissus et bloque la microcirculation, provoquant une anémie importante, des thromboses multiples, des douleurs abdominales et ostéo-articulaires.

La drépanocytose a été découverte en 1910. Mais aujourd'hui, malgré la compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie et la localisation du gène responsable sur le chromosome 11, aucune perspective thérapeutique curative n'est en vue à court terme !



Globules rouges vus au microscope électronique à balayage chez un sujet atteint de drépanocytose
© Photothèque INSERM, U 91

chez un sujet normal
© Photothèque INSERM, A. Chevance de Boisfleury

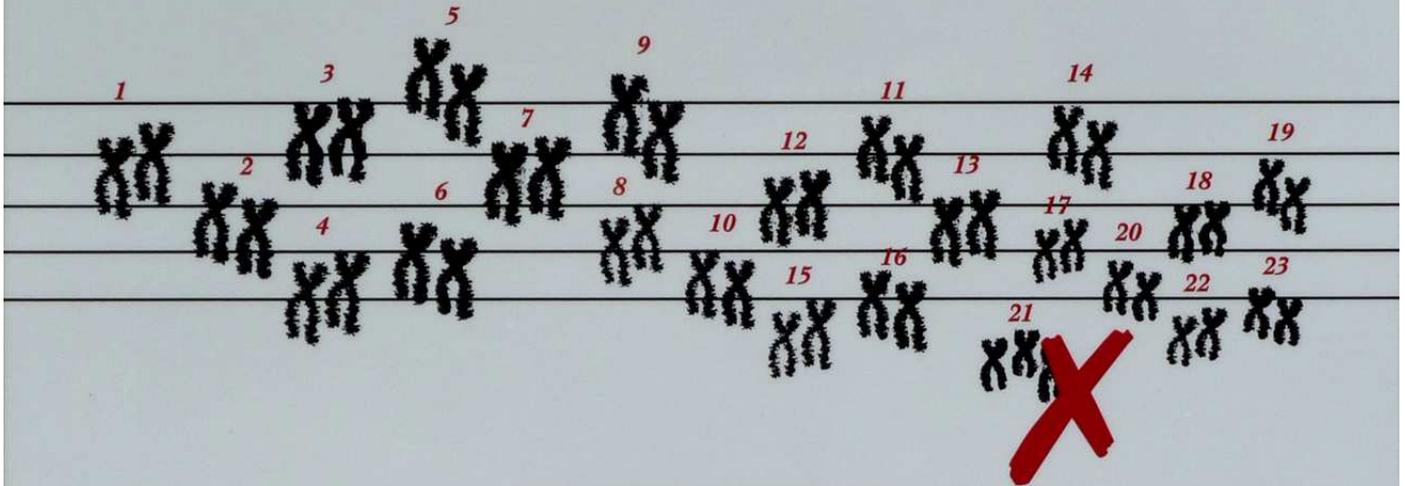


Les globules rouges ne peuvent plus transmettre l'oxygène aux cellules.

D'après la bande dessinée « la drépanocytose » de C. et S. Vendrely et M. Jousset © AVMS

Un couac dans la mélodie

La trisomie 21 ou mongolisme, autres noms du syndrome de DOWN, atteint un nouveau-né sur 700 et constitue la cause la plus fréquente de retard du développement mental.



Environ 40% des sujets atteints naissent avec des déficits cardiaques congénitaux, un petit cerveau et des anomalies du cristallin.

A cela s'ajoutent une sensibilité particulière aux infections et un risque de leucémie 20 à 50 fois supérieur à la normale.

Tout ceci explique que les trisomiques meurent jeunes : en 1928, on estimait leur espérance de vie à 9 ans.

Aujourd'hui, les progrès de la médecine permettent à 25 % des malades de vivre jusqu'à 50 ans !



Caryotype humain féminin de trisomique

© Photobiologie INSERM, U 242

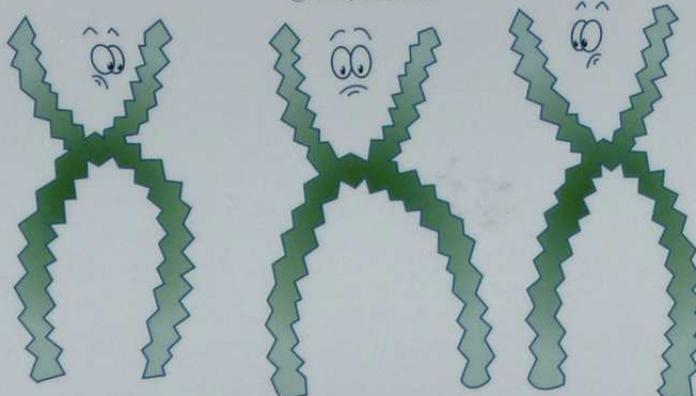
Cette maladie vient de la non-disjonction des chromosomes pendant la méiose, processus de la division cellulaire qui produit les cellules germinales : spermatozoïdes et ovules.

Dans ce cas, les chromosomes appariés ne se séparent pas correctement, de sorte que chaque cellule-fille intègre soit les deux chromosomes, soit aucun.

Généralement, les cellules dépourvues de chromosomes meurent, alors que celles qui en possèdent deux en acquièrent un troisième lors de la fécondation.

Au total, 47 chromosomes au lieu de 46 !

L'anomalie ne résulte pas toujours d'une non-disjonction : chez 5 pour cent des trisomiques, il s'agit d'une autre sorte de mutation chromosomique appelée translocation, où une partie seulement du chromosome est présent en trois exemplaires ; cela se produit quand un fragment du chromosome 21 se fixe sur un autre, le plus souvent sur le chromosome 13, 14, 15, 21 ou 22.



Trisomie 21. Illustration M. Jousset

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Prélude à la naissance

Plus besoin d'attendre la naissance de bébé pour faire son bilan de santé !

De nombreuses maladies génétiques sont maintenant décelables dès les premières semaines de la vie utérine grâce au diagnostic prénatal.

Outre l'imagerie médicale (échographie, endoscopie), le prélèvement de tissus foetaux est le second moyen de diagnostiquer des anomalies, malformations et maladies du fœtus.

Au delà de ces techniques performantes, les chercheurs tentent actuellement de mettre au point d'autres méthodes, à partir d'une simple prise de sang de la mère ou par prélèvement du liquide de la cavité coelomique, plus rapides et sans danger pour le futur bébé.



Biopsie
© Photothèque INSERM, M. Depardieu



Fœtus de 12 semaines
© Photothèque INSERM, D. M.F. Sarraïmon



© Photothèque INSERM, M. Depardieu

10-11 semaines

La biopsie de trophoblaste consiste à prélever des villosités chorionales (le futur placenta) en introduisant soit une pince à biopsie à travers le col de l'utérus, soit une aiguille au niveau de l'abdomen de la mère.

12-17 semaines

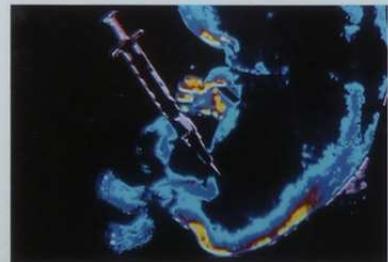
L'amniocentèse consiste à prélever 15 à 20 ml de liquide amniotique (dans lequel baigne le fœtus) ou du sang circulant dans le cordon ombilical, pour y récupérer quelques cellules. Leur analyse révélera d'éventuelles anomalies chromosomiques.

Depuis l'apparition de cette technique en 1972, des progrès considérables ont été accomplis grâce à l'imagerie médicale qui permet de guider par échographie le prélèvement de tissus foetaux, supprimant tout risque de blessure.

20-30 semaines

C'est la période de développement où l'on peut, par échographie détecter la majorité des malformations.

Mais dès la dixième semaine, il est déjà possible de mettre en évidence quelque anomalie grossière.



Prélèvement de liquide amniotique
© Sochurak, Woodfin comp. Cosmos

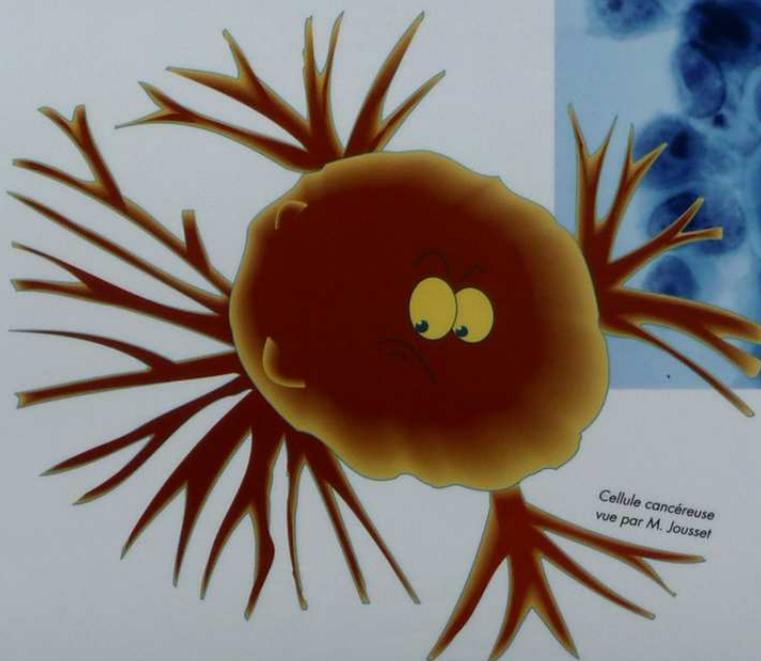
Cacophonie dans les cellules

Le cancer est avant tout une maladie de l'ADN, soit du fait d'une mutation constitutionnelle donc héritée, soit somatique, c'est-à-dire non héréditaire.

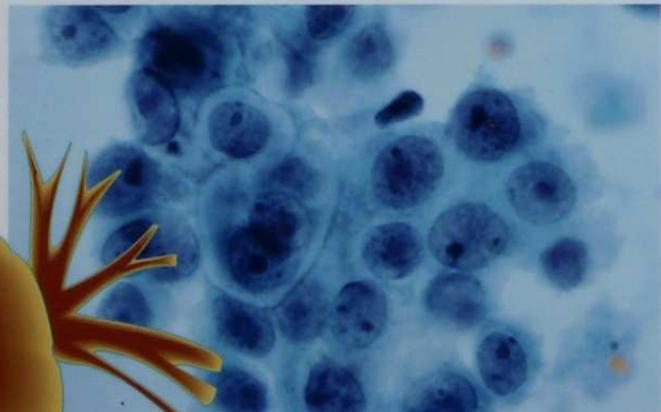


Les cancers résultent d'un déséquilibre de fonctionnement entre deux types de gènes : ceux qui stimulent la prolifération cellulaire sont hyperactifs, et ceux qui bloquent la division cellulaire sont inactivés ou abîmés.

Le développement d'un individu à partir d'une cellule initiale, l'œuf fécondé, implique une prolifération cellulaire intense, qui se ralentit chez l'adulte. Ce contrôle de la croissance cellulaire fait partie de l'information génétique reçue par la cellule. Chacune contient une batterie de gènes dont les uns sont impliqués dans la stimulation de la prolifération, les autres dans sa limitation.



Cellule cancéreuse vue par M. Jousset



Cellules d'une tumeur du sein © Photothèque INSERM G. Ervand

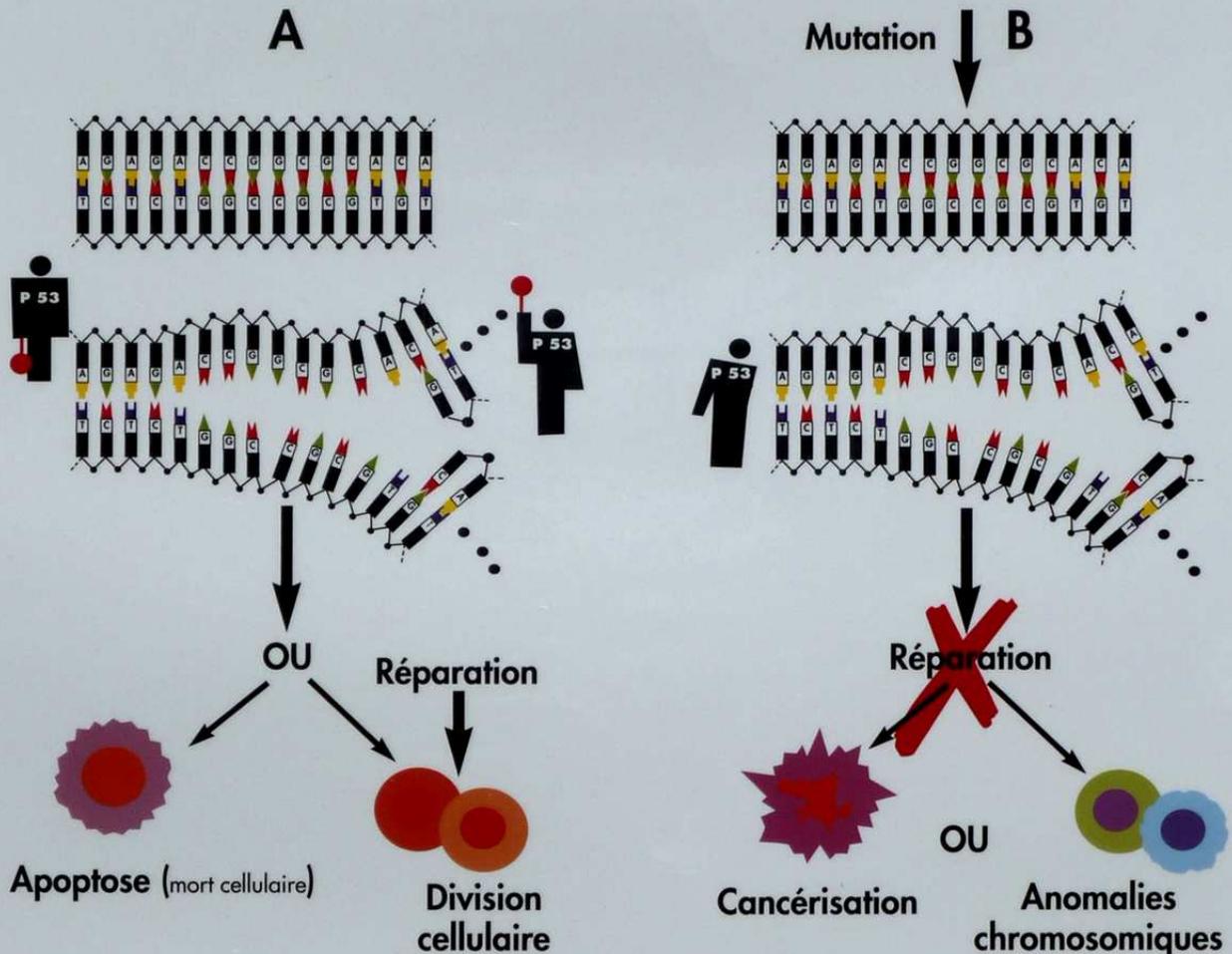
Les premiers sont les proto-oncogènes dont une cinquantaine ont été identifiés. Quant aux seconds, il s'agit d'anti-oncogènes; une dizaine ont été identifiés, huit sont d'ores et déjà clonés. L'apparition d'une tumeur cancéreuse est souvent due à l'existence d'un ou deux oncogènes actifs et d'au moins un anti-oncogène défectueux.

Quand la P53 n'est plus au diapason

Le gène de la P53 est ainsi appelé car il commande la fabrication de la protéine 53. Il fut considéré au moment de sa découverte en 1979 comme un oncogène, puis reclassé comme anti-oncogène un an plus tard. Près de mille mutations de ce gène sont possibles dans le génome de cellules cancéreuses, et ce pour de nombreux cancers.

Quand il y a lésion au niveau de l'ADN, le rôle de la P53 est de bloquer la duplication de l'ADN afin de laisser le temps pour la réparation de ces lésions.

Quand le gène de la P53 est muté, la protéine codée par ce gène n'est plus capable, en cas de lésion, de bloquer la réplication de l'ADN.



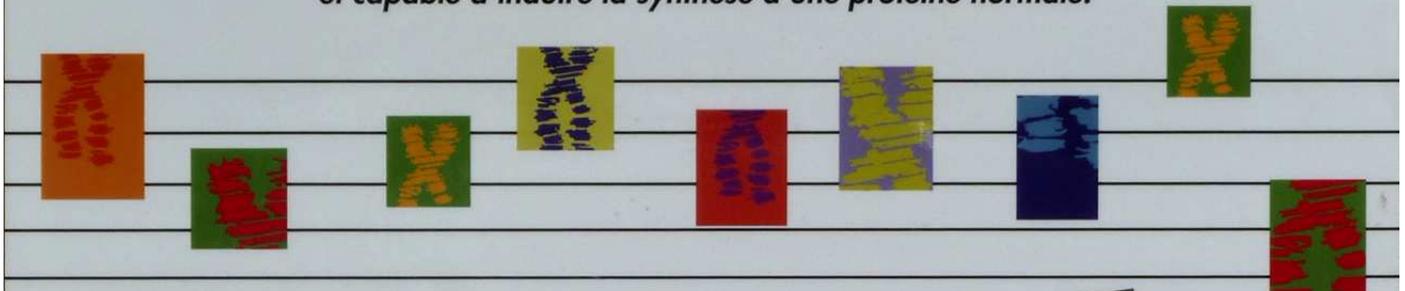
Si ces lésions sont bien réparées, le cycle reprend et la cellule amorce une division cellulaire. Si ces lésions ne sont pas ou mal réparées, la P53 va entraîner l'élimination de la cellule par un phénomène d'apoptose ou mort cellulaire. Dans ces deux cas, apoptose ou réparation, les lésions seront éliminées.

Cette réplication se fait donc en faisant des erreurs qui peuvent conduire à la cancérisation ou à la formation d'anomalies chromosomiques visibles lors des mitoses suivantes. Dans ces deux cas, cancérisation ou anomalies chromosomiques, les lésions n'ont pas été éliminées.

THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

Espoir d'harmonisation

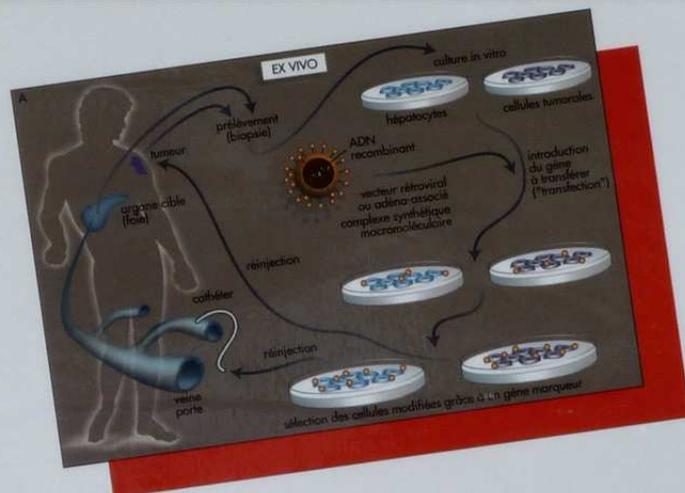
La thérapie génique est l'utilisation de gènes comme médicaments.
Elle consiste en l'introduction dans la cellule d'une séquence d'information génétique (l'ADN), remplaçant le gène défectueux et capable d'induire la synthèse d'une protéine normale.



Actuellement, la thérapie génique représente un espoir mais n'en est qu'au stade des essais.

Deux méthodes sont utilisées :

- la thérapie ex vivo ou autogreffe de cellules modifiées consiste à prélever des cellules, les cultiver et y transférer le gène thérapeutique, pour ensuite les réintroduire chez le malade dont elles sont censées corriger les troubles.



- la thérapie in vivo ou transfert direct s'effectue en introduisant le gène dans l'organisme, sans intermédiaire cellulaire.



3 partenaires sont à considérer :

- le gène à transférer,
- un véhicule de transfert vers la cellule cible ou vecteur,
- la cellule cible de la maladie.

Les vecteurs les plus utilisés sont les adénovirus et les rétrovirus.

Ces vecteurs viraux, déletés d'une partie de leurs gènes, sont alors incapables de se multiplier au sein de la cellule infectée. Les liposomes, récemment utilisés pour un transfert in vivo du gène de la mucoviscidose, semblent promis à un bel avenir.

Ces essais ne concernent que la thérapie génique somatique, c'est-à-dire l'introduction de gènes dans les cellules constitutives de l'individu.

La thérapie génique germinale consisterait à introduire un gène dans les cellules embryonnaires ou germinales, spermatozoïde ou ovule.

Le traitement entraînerait une modification du patrimoine génétique de l'individu à naître transmissible à la descendance. D'un point de vue éthique, le consensus actuel refuse cette approche.