

Fiche

Même si la plupart des mutations ont peu d'effets, certaines ont tout de même un grand impact sur la santé. Elles peuvent en effet se traduire par des maladies génétiques, un risque augmenté pour certaines maladies, voire par l'apparition d'un cancer. La variation génétique due aux mutations n'affecte pas seulement les Hommes, mais également les microbes pathogènes qui s'en prennent à nous.

Mutations et santé

Commençons par quelques rappels et précisions sur les gènes et allèles.

On a vu précédemment qu'une mutation est responsable de l'apparition d'un nouvel allèle d'un gène, c'est-à-dire d'une variante de celui-ci.

Or, chacun d'entre nous possède deux fois chaque gène : un par chromosome de la même paire. Si on possède deux fois le même allèle, on dit qu'on est homozygote. En revanche, si on possède deux allèles différents, on est hétérozygote.

Exercice n°1

Par exemple, le gène du groupe sanguin ABO existe en trois allèles : A, B et O. Si on possède deux allèles A (on est de génotype AA), on est homozygote pour le gène ABO. Mais si on est de génotype AO, on est hétérozygote.

De plus, l'expression de certains allèles va « gagner » sur celle des autres dans le phénotype : ils sont dominants. Les « perdants », eux, sont récessifs.

Si on reprend l'exemple du gène ABO, les allèles A et B sont dominants alors que O est récessif. Et donc, la personne de génotype AA présentée ci-dessus aura un phénotype « groupe sanguin A ». Et ce sera aussi le cas de la personne de génotype AO : son phénotype sera « groupe sanguin A », car son allèle O, bien que présent dans son génotype, ne s'exprimera pas dans son phénotype.

Exercice n°2

Les allèles des groupes sanguins sont un exemple de cas où la variation allélique n'a pas d'impact sur la santé au quotidien : quels que soient les allèles qu'on possède, on vit normalement. Bien sûr, tout le monde sait que le groupe ABO est essentiel à connaître en cas de transfusion sanguine, mais être « de groupe O » par exemple, n'a pas d'effet sur la santé.

Ce n'est pas le cas de toutes les variations alléliques. Dans certains cas en effet, la possession d'allèles mutés, généralement hérités de ses parents, cause une maladie. On parle alors de maladie génétique.

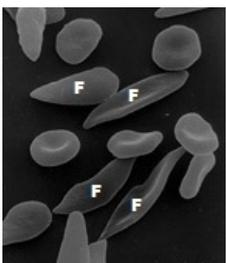
Nous allons présenter le cas de l'une d'entre elles nommée la drépanocytose.

Elle se caractérise notamment par un état de faiblesse et des douleurs très handicapantes qui apparaissent régulièrement au cours de crises.

Or, l'examen du sang d'un malade montre que celui-ci est très anémique, c'est-à-dire qu'il a un taux anormalement bas de globules rouges, les cellules du sang qui transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine, protéine qui fixe l'oxygène dans les globules et dont le pigment rouge donne sa couleur au sang.

L'observation au microscope d'un frottis sanguin d'un malade révèle des hématies (autre nom des globules rouges) inhabituelles, en forme de faucille (on dit qu'elles sont falciformes).

Les globules rouges falciformes (indiqués par un F) d'un malade de la drépanocytose vus au microscope électronique à balayage, grossissement $\times 1\,000$. Les globules rouges circulaires sont normaux.



Ces hématies en forme de faucille se bloquent dans les petits vaisseaux sanguins, ralentissent la circulation et provoquent des dommages dans les organes mal alimentés en oxygène, ce qui est à l'origine de la fatigue et des douleurs. De plus, ces hématies sont fragiles, elles ont une durée de vie plus courte que les normales, ce qui explique l'anémie.

Cette forme anormale des globules rouges vient de la présence d'une hémoglobine qui est elle-même anormale. Or, l'hémoglobine est une assez grosse protéine composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta.

Dans le cas de la drépanocytose, le malade possède un ou deux allèles mutés du gène codant pour les chaînes bêta : chez ces allèles, une paire thymine-adénine est inversée. Il en résulte la modification d'un codon dans l'ADN qui se répercute sur l'ARN messager, puis sur la protéine : un acide aminé valine remplace un acide aminé acide glutamique.

Comparaison des séquences ADN, ARN messager et protéiques des allèles normaux et mutés de la chaîne bêta de l'hémoglobine, dans le cas de la drépanocytose

Allèle normal de la chaîne bêta de l'hémoglobine									
ADN	TAC	CAC	GTA	GAC	TGA	GGA	CTC	CTC	TTC
ARNm	AUG	GUG	CAU	CUG	ACU	CCU	GAG	GAG	AAG
Protéine	Méthionine	Valine	Histidine	Leucine	Thréonine	Proline	Acide glutamique	Acide glutamique	Lysine
Allèle muté de la chaîne bêta de l'hémoglobine									
ADN	TAC	CAC	GTA	GAC	TGA	GGA	CAC	CTC	TTC
ARNm	AUG	GUG	CAU	CUG	ACU	CCU	GTG	GAG	AAG
Protéine	Méthionine	Valine	Histidine	Leucine	Thréonine	Proline	Valine	Acide glutamique	Lysine

Ce changement, anodin en apparence, suffit à causer la maladie : l'hémoglobine contenant les chaînes bêta mutées sera anormale, déformera les globules rouges et sera la cause de tous les importants problèmes de santé mentionnés plus haut.

Exercice n°3

Une piste suivie actuellement pour guérir ces maladies génétiques est la thérapie génique. Il s'agit, chez les malades, de remplacer l'allèle muté causant la maladie par un allèle sain. Ce genre de thérapie est cependant difficile à mettre en œuvre, car il faudrait parvenir à « réparer » le gène muté dans chacune des cellules du corps du malade, ce qu'on ne sait pas faire actuellement. Toutefois, dans le cas des maladies génétiques sanguines comme la drépanocytose, des avancées ont été réalisées. Des essais ont eu lieu et on est parvenu à récupérer les cellules souches productrices des globules rouges chez des malades, à les « réparer » avec le bon allèle et à les réinjecter chez ces malades qui ont donc été guéris. Cependant, ces essais ne datant que de quelques années, on a peu de recul. Extrêmement coûteux et compliqués, ils ne concernent pour l'instant qu'une poignée de malades. Cependant, ils sont un espoir important pour toutes les personnes touchées par les maladies génétiques.

Patrimoine génétique et santé, l'exemple du diabète de type 2

Dans la partie précédente, nous avons présenté les maladies génétiques causées par la présence d'allèles mutés affectant un seul gène.

Cependant, beaucoup de maladies non infectieuses (c'est-à-dire non causées par des microbes) sont rendues plus probables par la possession de certains allèles. Ainsi, le patrimoine génétique, sans être forcément la seule cause d'une maladie, intervient dans la santé de chacun.

Un exemple est le diabète de type 2. Cette maladie provient d'un dysfonctionnement de la régulation de la glycémie. En fait, le corps ne parvient plus à stocker correctement le glucose présent dans le sang. Et donc, après un repas, le glucose de l'alimentation reste dans le sang au lieu d'être stocké : il en résulte une hyperglycémie qui se maintient pendant des heures alors que, normalement, l'hyperglycémie après un repas dure peu. Cette hyperglycémie est la cause de nombreux troubles sur le long terme : problèmes cardiaques et vasculaires augmentant le risque d'infarctus, problèmes sanguins et nerveux pouvant provoquer la cécité ou obliger l'amputation de jambes qui se nécrosent. De plus, à court terme, comme le glucose n'est pas stocké correctement, il peut également se produire des hypoglycémies pouvant engendrer le coma ou même la mort.

En résumé, le diabète de type 2 est une maladie très sérieuse, aux conséquences graves.

Cela est dû à un mauvais régime alimentaire et au manque d'exercice physique et ce diabète est fortement lié à l'obésité. Il semble que l'excès de sucre et de graisses dans le sang sur une longue durée « fatigue » progressivement le foie. Celui-ci est responsable d'une grande partie du stockage du glucose en temps normal et ce dernier finit par ne plus jouer plus son rôle. La maladie met du temps à s'installer et est détectée habituellement chez des personnes âgées d'une cinquantaine ou plus (mais elle a commencé bien avant de façon silencieuse).

Cependant, les facteurs environnementaux ne sont pas seuls responsables : certains allèles favorisent énormément le développement de ce diabète. Ainsi, un enfant dont des membres de la famille sont diabétiques a un risque plus important de devenir diabétique également. Et pour les vrais jumeaux, qui partagent donc les mêmes allèles, si l'un devient diabétique, il y a plus de 90 % de risque que le second jumeau le devienne également.

Ainsi, même si notre environnement joue un rôle primordial, nous ne sommes pas tous égaux face aux maladies, du fait de la présence ou non de certains allèles dans notre patrimoine génétique.

Altérations du génome et cancérisation

Dans cette troisième partie, nous présenterons un **cas particulier où des mutations peuvent avoir un impact sur la santé : l'apparition d'un cancer** (ou cancérisation).

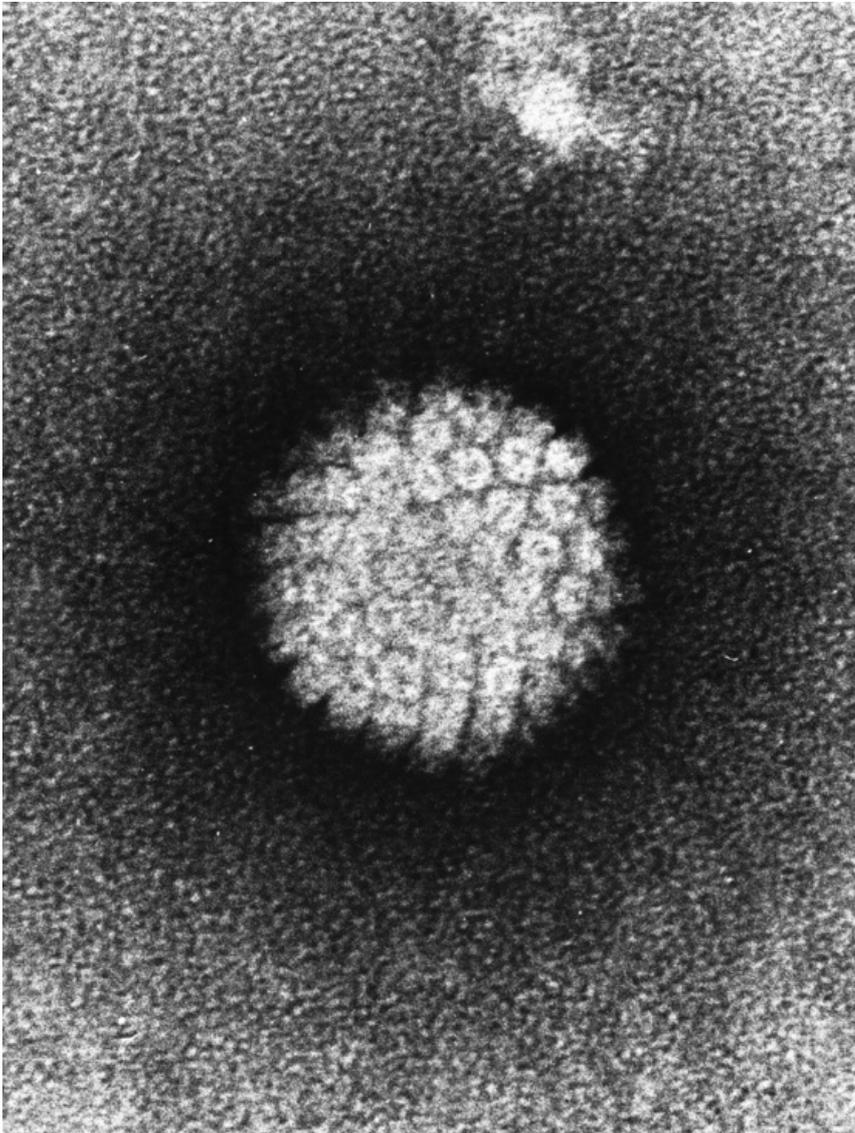
Ce cas est spécial, car on va parler ici de **mutations qui apparaissent au cours de notre vie dans certaines cellules de notre corps, et non de mutations présentes dès le début de notre existence** dans le génome et souvent héritées de nos parents.

Dans le cas de cellules devenant cancéreuses, très souvent, une **apparition de mutations affecte les gènes chargés de réparer l'ADN des mutations**, justement. En effet, **si ce système « tombe en panne » et que l'autodestruction des cellules est aussi désactivée par des mutations, celles-ci vont s'accumuler dans la cellule mutée. Dans certains cas, la cellule meurt mais, dans d'autres, l'accumulation des mutations va la rendre trop différente des autres cellules normales qui l'entourent. Cette cellule va alors « prendre son indépendance », se multiplier et finir par former une masse de cellules agressives entrant en concurrence et s'attaquant aux autres cellules du corps : une tumeur cancéreuse se forme.**

Exercice n°4

Les cancers peuvent apparaître spontanément. Cependant, certains agents sont cancérogènes (ce sont souvent des mutagènes) **et augmentent fortement le risque** qu'un cancer apparaisse : c'est le cas de **l'amiante** par exemple ou de la **fumée de cigarette**. Certains virus sont également cancérogènes, comme le papillomavirus par exemple : en infectant les voies génitales féminines, il est responsable de 99 % des cancers du col de l'utérus.

Le papillomavirus, responsable du cancer du col de l'utérus, vu au microscope électronique à transmission. Le grossissement est énorme : le diamètre du virus est de 55 nm seulement.



C'est pour cela qu'on recommande aux jeunes filles une vaccination contre ce virus.

Enfin, comme pour les autres maladies, **certaines allèles favorisent l'apparition de certains cancers**, et nous ne sommes pas tous égaux face à ces terribles maladies.

Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques

Un dernier point sera traité dans ce chapitre : **les mutations peuvent nous donner un avantage (ou un désavantage), mais également aux microbes pathogènes qui nous attaquent.**

En effet, **une arme très puissante dont nous disposons pour lutter contre les bactéries pathogènes est constituée par les antibiotiques. Ceux-ci sont des molécules toxiques pour les bactéries, mais pas ou peu pour nos cellules.** Grâce à eux et à la vaccination, des maladies bactériennes très graves sont devenues extrêmement rares dans notre pays comme la tuberculose et la peste.

Cependant, **dans certains cas, l'apparition d'une mutation confère à une bactérie un avantage face à un antibiotique : on dit qu'elle devient résistante.** Les mécanismes de résistance sont variés.

Cultures de bactéries montrant la résistance aux antibiotiques de certaines souches bactériennes



La boîte de gauche présente des bactéries (la matière gélatineuse couleur crème) cultivées sur de la gelée nutritive. Les sept pastilles blanches ont été enduites chacune d'un antibiotique différent. Autour des pastilles, les antibiotiques ont diffusé et ont tué les bactéries. Cependant, la boîte de gauche contient une bactérie résistante à quatre des sept antibiotiques : seuls trois antibiotiques sont efficaces et sont entourés d'une auréole sans bactéries.

L'apparition d'une résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique très important et l'usage de ceux-ci devrait être amélioré afin qu'on puisse continuer à s'en servir.

Dans tous les cas, **les mutations sont le mécanisme par lequel de nouveaux allèles et donc une diversité génétique apparaissent, chez l'humain, mais aussi chez toutes les espèces vivantes.**

 Exercice n°5