**Activité : Mutations du gène de la mucoviscidose et analyses génétiques – Correction**

Nous recevons en consultation de conseil génétique Juliette et Malik H. qui attendent leur premier enfant. Le frère de Juliette est atteint de mucoviscidose, et Juliette, qui est à 12 semaines d’aménorrhée, craint de transmettre la maladie au bébé. La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe. Elle est due à la déficience du gène CFTR, qui code une protéine formant un canal dans la membrane des cellules épithéliales pulmonaires et intestinales laissant passer les ions Cl-. On connaît aujourd’hui environ 2000 mutations de ce gène. La sévérité de la maladie dépend des mutations portées par le patient.

Nous allons voir comment nous parvenons, étape par étape, à identifier les allèles portés par le futur bébé de Juliette et Malik, et à déterminer s’il est atteint de mucoviscidose ou non.

**Etape 1 : La consultation de conseil génétique et arbre généalogique de la famille**

La mucoviscidose touche aussi bien les femmes que les hommes. On voit notamment dans l’arbre généalogique de la famille qu’elle n’est pas présente à toutes les générations. Le frère de juliette est atteint de la maladie, il porte donc un allèle muté du gène CFTR qu’un de ses parents lui a transmis. Pourtant ses parents ne sont pas atteints. Les allèles mutés du gène CFTR sont donc récessifs par rapport à l’allèle sain. La mucoviscidose est à transmission autosomique récessive.

Le frère de Juliette II5, étant malade, a donc deux allèles mutés du gène CFTR. Ses parents I3 et I4 sont donc hétérozygotes avec un allèle sain et un allèle muté pour le gène CFTR. Juliette n’est pas atteinte de la maladie, elle a donc 2/3 de risque d’être hétérozygote avec un allèle sain et un allèle muté, et 1/3 de chance d’être homozygote avec deux allèles sains comme le montre l’échiquier de croisement suivant.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **♂ Père de Juliette I3** : (CFTR sain // CFTR muté) | | |
| **♀ Mère de Juliette I4**:  (CFTR Sain // CFTR muté) | **Gamètes** | 50 % (CFTR sain/) | 50 % (CFTR muté/) |
| 50 % (CFTR sain/) | 25 % (CFTR sain // CFTR sain) | 25 % (CFTR sain // CFTR muté) |
| 50 % (CFTR muté/) | 25 % (CFTR sain // CFTR muté) | 25 % (CFTR muté // CFTR muté) |

Juliette a donc un risque de 2/3 de porter un allèle muté du gène CFTR qu’elle peut transmettre à son enfant.

Par ailleurs, le père de Malik, I1, souffre d’affections respiratoires depuis l’enfance, et il a indiqué à Malik qu’un de ses oncles était mort jeune d’insuffisance respiratoire. On suspecte ainsi la présence d’un allèle ou plusieurs allèles mutés du gène CFTR dans la famille de Malik également. Il est donc possible que Malik porte lui aussi un allèle muté du gène.

S’il s’avérait que Juliette et Malik possèdent tous les deux un allèle muté, les risques pour le bébé d’être atteint de la mucoviscidose seraient de 25 %. Nous proposons donc à Juliette et Malik un test génétique.

**Etape 2 : Le test génétique et la confrontation aux banques de données**

Les ADN de Juliette et Malik, de la famille de Juliette et du père de Malik sont analysés, et les séquences de leurs allèles CFTR sont déterminées et comparées aux séquences des allèles mutés du gène CFTR déjà connus et compilées dans une banque de données bio-informatique.

La comparaison sur Anagène 2 des séquences des allèles du gène CFTR de Juliette (fille) et des membres de sa famille (père, mère, fils) avec les séquences de l’allèle sain du gène, de l’allèle muté DeltaF508 et de l’allèle muté R553X, montre que Juliette a hérité de l’allèle muté DeltaF508 de sa mère, responsable d’une forme sévère de la maladie.

Les tests génétiques de Malik et de son père montrent qu’ils sont tous les deux porteurs d’allèles mutés du gène CFTR. Malik possède l’allèle muté R117H hérité de son père. La banque de données CFTR2 indique que cet allèle, associé à un autre allèle muté, entraîne des symptômes variables selon les patients : certains sont atteints et d’autres non.

Nous expliquons alors à Juliette et Malik que chacun porte un allèle muté du gène CFTR et qu’il y a donc une probabilité de 25 % que l’enfant ait hérité des deux allèles mutés, l’allèle DeltaF508 de Juliette et l’allèle R117H de Malik. Il peut donc être atteint. Nous proposons donc un diagnostic prénatal de la mucoviscidose chez le fœtus.

**Etape 3 : Le diagnostic prénatal**

Des cellules fœtales ont été prélevées par choriocentèse. Les fragments d’ADN du fœtus portant le gène CFTR sont amplifiés, soumis à une RFLP puis à une électrophorèse. On fait la même chose sur l’ADN de Juliette et Malik.

Nous observons pour Juliette 3 fragments d’ADN sur l’électrophorèse : des fragments de 2 et 3 kbp correspondant à l’allèle sain du gène, coupé par l’enzyme EcoR1, et un fragment de 5 kbp correspondant à l’allèle DeltaF508. Pour Malik, nous voyons 2 fragments de 2 et 3 kbp, correspondant à l’allèle sain du gène et à l’allèle R117H, coupés tous les deux par l’enzyme EcoR1. Et excellente nouvelle, nous observons le même résultat pour le bébé : uniquement 2 fragments d’ADN de 2 et 3 kbp. Le bébé n’est donc pas porteur de l’allèle muté DeltaF508 responsable d’une forme sévère de la maladie. Il est donc soit homozygote avec deux allèles sains, soit hétérozygote avec l’allèle sain de sa mère et l’allèle muté R11H de son père. Dans tous les cas, il ne sera pas atteint de mucoviscidose, étant donné que les allèles mutés sont récessifs par rapport à l’allèle sain.

Une deuxième RFLP est réalisée pour déterminer si le fœtus est porteur de l’allèle R117H. Et à nouveau, heureuse nouvelle, les résultats ont montré que ce n’est pas le cas.

Nous annonçons ainsi à Juliette et Malik que leur bébé a hérité des allèles sains du gène CFTR, qu’il n’est pas atteint de mucoviscidose, ni même porteur d’un allèle déficient.

*Remarque : Le père de Malik porte l’allèle R117H associé à l’allèle DeltaF508 du gène CFTR. Il donc atteint d’une forme peu sévère de la mucoviscidose, et ce n’est qu’aujourd’hui que le diagnostic est posé.*