



## GÈNES ET MALADIES

**Docteur Mona Abboud**

*Chef de Laboratoires - Hôpital Haroun*

**U**ne cellule humaine contient à peu près 2 mètres d'ADN. Le corps humain est formé de 1013 cellules approximativement, et chaque cellule est diploïde (double copie d'ADN); ainsi notre corps contient un total de **2 X 10<sup>13</sup> mètres d'ADN**.

Donc nous pouvons imaginer que l'ADN de notre corps peut faire 100 fois l'allée retour de la terre au soleil.

En effet, l'ADN est bien empaqueté, sous forme de chromosomes, dans les noyaux de nos cellules qui ne font que 0.006 mm de diamètre chacun.

*Pour une schématisation élémentaire de la substance de notre organisme voici :*

*Il existe 4 bases répétables de façon très variable => molécule ADN => Chromosomes => gènes => protéines => fonctions physiologiques => Vie - Santé ou Maladie.*

Le passage du patrimoine d'ADN dans toutes les cellules de l'organisme s'effectue selon des mécanismes complexes de duplication - transmission puis de traduction intracellulaire de ce patrimoine en molécules effectrices dépendamment de la destinée de chaque cellule.

Dans chaque étape de ce passage de l'ADN à la fonction protéique une erreur peut survenir, elle va être ensuite corrigée par notre système cellulaire ou sera représentée par une maladie quelconque et d'importance variable.

Notre patrimoine **génétique** est donc conservé dans cet ADN divisé en **23 paires de chromosomes** répétés dans toutes nos cellules à l'exception des globules rouges.

Ces chromosomes (figure 1) varient considérablement dans leur grandeur et leur

forme. Le chromosome 1 est le plus grand, et il est trois fois plus grand que le chromosome 22. La 23ème paire de chromosome est constituée de 2 chromosomes spéciaux, X et Y, qui déterminent notre sexe :

- féminin si nous possédons un XX (46, XX) et
- masculin si nous possédons le XY (46, XY).



*Figure 1 : caryotype (46, XY) représentant les 23 paires de chromosomes avec le chromosome du sexe masculin. La peinture de ces chromosomes montre les différentes bandes de chaque paire de chromosomes.*

Les gènes sont faits d'ADN. Chaque gène est une unité spécifique de l'ADN chromosomique traduit en une protéine formée de la succession, très variable, d'un certain nombre des 20 acides aminés qui existent dans la nature.

Pour faciliter l'étude des gènes (figures 1 et 2), nous schématisons chaque chromosome comme divisé par une région étroite, le centromère, en un bras court p et un bras long q du chromosome. Grâce à une méthode de coloration spécifique de l'ADN, le chromosome est représenté, par un dessin de "BANDING" spécifique à chaque chromosome. Chaque bande est numérotée pour aider à identifier une région particulière d'un chromosome. Cette méthode de banding sert à situer chaque gène sur une bande particulière du chromosome : **c'est la cartographie de cytogénétique.**

Par exemple, le gène d'hémoglobine bêta (HBB) se trouve sur le chromosome 11p15.4 ce qui veut dire que le gène HBB se situe sur le bras court (p) du chromosome 11 et se trouve sur la bande 15 et la sous bande 4.

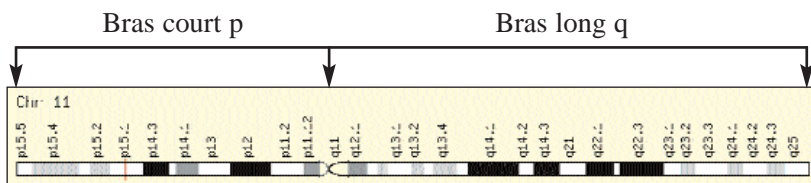


Figure 2 : représentation du chromosome 11 avec les différentes bandes correspondant à des gènes différents situés sur ce chromosome.

Les maladies liées aux gènes sont des :

- maladies héréditaires où un gène défectueux est transmis des parents aux enfants, ce gène est porté sur l'un des chromosomes 1 à 22 ou sur le chromosome X ou Y.
- maladies induites par une activation ou une suppression d'un gène suite à une mutation d'une base d'ADN (remplacée par une autre base) ou la translocation de segments chromosomiques ou autre, provoquant ainsi la production d'une protéine chimère pouvant entraîner une maladie.

### Exemple :

#### 1- La Thalassémie

C'est une **maladie héréditaire** très répandue dans la région de la méditerranée. Elle est due à un **défaut de synthèse de l'hémoglobine**. La Thalassémie regroupe un ensemble de désordres allant de la pathologie non détectable à celle qui est très sévère et qui risque la vie de son porteur.

La sévérité des symptômes dépend du nombre de **gènes perdus**, la perte de 1 ou de 2 gènes est normalement asymptomatique, alors que la délétion des 4 gènes est fatale.

100 types de **mutations**, de **délétion de fragments** de gène ou de **décalage du cadre de lecture** de l'un des gènes peuvent affecter l'HBB et provoquer des symptômes de sévérité proportionnelle.

Dans l' $\alpha$ -thalassémie par exemple, il existe un déficit de synthèse de la chaîne  $\beta$  et une augmentation de production de la chaîne  $\beta$  provoquant une hypoxie (diminution de l'oxygène) tissulaire donc une maladie peu sévère.

Dans la  $\beta$ -thalassémie il existe un déficit de synthèse de la chaîne  $\beta$ . L'excès de chaîne  $\alpha$  provoque la mort des globules rouges et de leurs précurseurs aboutissant à une anémie très profonde.

#### 2- La LMC ou leucémie myéloïde chronique:

La LMC leucémie myéloïde chronique est un cancer d'une population des cellules du sang caractérisé par le remplacement des cellules sanguines normales par des cellules leucémiques.

La LMC est due à la production d'une protéine aberrante dans cette population cellulaire. En effet, le chromosome Philadelphie (Ph) (figure3) provenant d'une translocation-ou échange de matériel génétique-entre les bras longs du chromosome 9 et 22, provoque l'apparition du gène BCR-ABL (break point cluster région) gène sur le chromosome 22 et le proto-oncogène ABL (Ableson leukemia virus) sur le chromosome 9.

Ce gène hybride BCR-ABL code pour une protéine de fusion la tyrosine kinase qui active un signal de division cellulaire incontrôlable aboutissant à la leucémie.

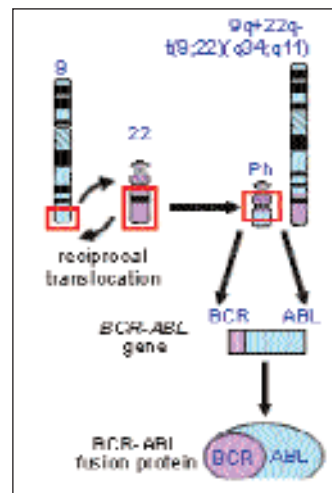


Figure 3: le segment distal (gène BCR) du chromosome 22 en rose, est cassé dans cette cellule de même pour celui du chromosome 9 (gène ABL) et se fusionnent pour former le chimère BCR-ABL. Dans les cellules où se produit cette fusion il y a production

d'une protéine aberrante (protéine de fusion) qui joue un rôle clé dans le développement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Dans les laboratoires médicaux, la détection de translocations comme dans la LMC, ou de mutations au niveau des gènes comme dans les thalassémies s'effectue par plusieurs méthodes dont la plus puissante est la technique de PCR ou " polymérase Chain Réaction. "

Par cette technique les laboratoires sont capables d'aller amplifier le gène soumis à l'étude puis de détecter s'il a normalement migré sur un gel d'électrophorèse marquant la présence d'un gène normale ou son absence, De même dans les laboratoires, nous pouvons séquencer ce gène pour comparer sa séquence au gène normal ainsi nous pouvons détecter la présence d'une mutation pathologique.

D'autres technologies sont aussi intéressantes et pourront aider au diagnostic de ce genre de pathologies dues à une altération du gène tel que la FISH ou " Fluorescent In Situ Hybridation " ou nous procédons au marquage du gène rechercher sur un chromosome ainsi nous pouvons détecter une translocation ou une cassure à son niveau.

De cette façon les laboratoires pourront révéler le diagnostic d'une aberration au niveau d'un gène et l'origine de la maladie qui l'accompagne.

#### Références:

1- Cancer.gov

[<http://www.cancer.gov/cancerinfo/wyntk/leukemia>] from the National Cancer Institute, NIH

2-Modern genetic analysis© 2002 by Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter.