



DES DÉBUTS DE LA GÉNÉTIQUE AUX ENJEUX ACTUELS DES BIOTECHNOLOGIES

Il existe, chez l'Homme, une maladie héréditaire rare : la maladie de Bruton ou agammaglobulinémie pour laquelle une thérapie génique peut être envisagée.

À partir des informations apportées par l'étude des documents et à l'aide de vos connaissances, évaluez le risque pour l'enfant à naître d'être atteint par cette maladie et précisez les modalités de la thérapie génique susceptible d'être conçue pour traiter la maladie de Bruton.

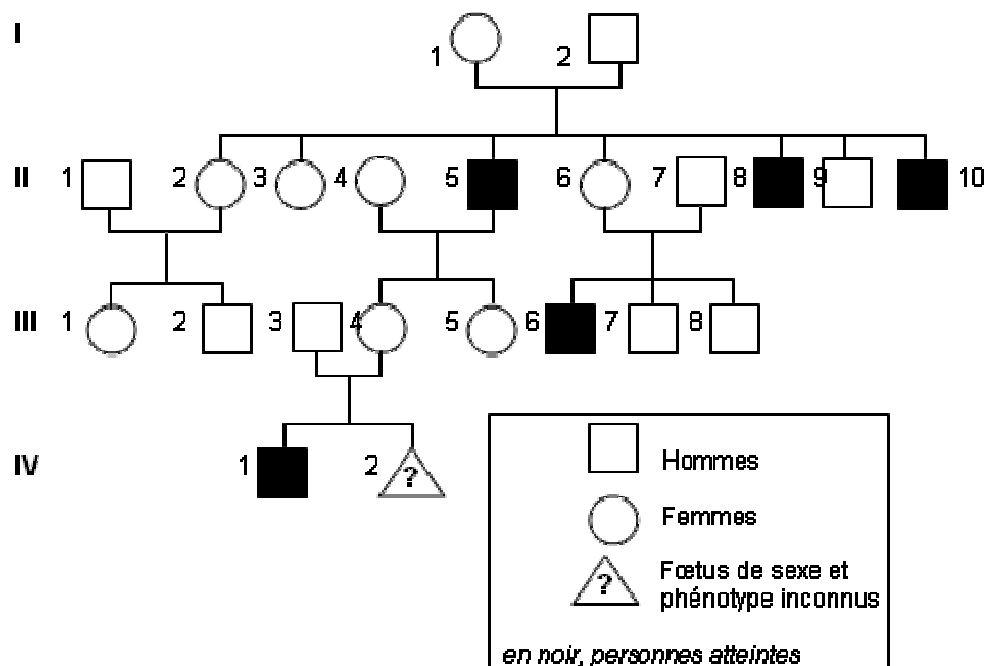
Document 1 : Caractéristiques de la maladie de Bruton

La maladie de Bruton touche 1 enfant sur 200 000 naissances.
Elle se manifeste par des infections bactériennes récurrentes des voies respiratoires, dès l'âge de six mois, et prédispose au risque d'infections chroniques par des virus s'attaquant notamment aux voies digestives et au système nerveux. En l'absence de traitement, elle évolue généralement vers une insuffisance respiratoire et peut avoir des complications nerveuses graves. Cette maladie est provoquée par des mutations d'un gène situé sur le chromosome X et codant pour une protéine : la tyrosine kinase *BTK*, indispensable à la maturation des lymphocytes B.
On la soigne par des injections régulières d'immunoglobulines pour maintenir leur taux plasmatique à $8\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Dans ce cas où un agent infectieux est identifié, on peut être amené à utiliser contre cet agent, des anticorps spécifiques ou des antibiotiques

D'après A. Fischer.

Document 2 : Arbre généalogique d'une famille atteinte d'Amaglobulinémie de Bruton et suivie dans un service de conseil génétique à l'hôpital

La femme III-4 attend un 2ème enfant : son premier fils est atteint de la maladie de Bruton.



Document 3 : Essai de thérapie génique pratiqué sur 12 enfants atteints d'une autre forme de déficit immunitaire héréditaire

Dans ce cas, les enfants étaient atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS : ni lymphocytes T, ni lymphocytes B, ni immunoglobulines), déficit qui n'est pas compatible avec la vie au delà de quelques mois, en l'absence d'une greffe de moelle osseuse.

La maladie est due à différentes mutations de gènes qui codent, notamment, pour des récepteurs membranaires indispensables à la maturation des lymphocytes T.

Pour éviter d'avoir à trouver un donneur de moelle compatible avec l'enfant malade, on a envisagé de modifier directement les lymphocytes de l'enfant.

Les lymphocytes de l'enfant atteint sont isolés à partir d'un prélèvement de sa moelle osseuse et mis en culture. Ils sont modifiés génétiquement par l'introduction d'un virus transgénique, porteur de l'allèle normal du gène déficient chez l'enfant.

Au bout de quelques mois des lymphocytes T fonctionnels apparaissent dans le sang des enfants traités. Malheureusement, 1 enfant sur les 12 a développé une leucémie (cancer du sang), mais peut cependant vivre sans greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur compatible.

D'après A. Fischer et Marina Cavazzana-Calvo.