

## **Partie Biologie et physiopathologie humaines**

### **Étiologie de la Démence à Corps de Lewy**

La démence à Corps de Lewy (DCL) est une maladie neurodégénérative. Les principaux symptômes peuvent notamment associer des troubles cognitifs ou du comportement et de l'humeur, des troubles moteurs et des hallucinations.

#### **1. Mise en évidence des corps de Lewy par immunohistochimie**

Les corps de Lewy sont principalement constitués d'une protéine appelée alpha-synucléine. Cette protéine s'accumule de façon anormale à l'intérieur des cellules nerveuses sous forme d'agrégats insolubles, entraînant la formation de dépôts et l'interruption des messages nerveux.

##### **1.1 Principe de l'immunohistochimie**

L'alpha-synucléine peut être localisée au sein des cellules par immunohistochimie. Cette technique implique l'utilisation d'anticorps pour détecter et repérer des protéines spécifiques appelées antigènes dans les cellules d'une coupe tissulaire. Son principe est représenté sur le **document 1**.

1.1.1 Reporter sur la copie les annotations des structures 1 à 7 du **document 1**.

1.1.2 Expliquer le rôle de l'anticorps secondaire dans cette technique.

##### **1.2 Obtention des anticorps pour l'immunohistochimie**

Les anticorps utilisés lors de l'immunohistochimie peuvent être produits par immunisation de souris à l'aide de l'antigène spécifique de la molécule à détecter. In vivo, la production des anticorps fait intervenir les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Afin de comprendre les mécanismes mis en jeu dans la production des anticorps, des expériences ont été réalisées. Des souris sont irradiées, afin de détruire leurs cellules sanguines dont les lymphocytes. En fonction des conditions expérimentales, des lymphocytes ainsi qu'un antigène sont injectés dans différents lots de souris. Pour chaque lot de souris, la quantité d'anticorps produits est mesurée.

| Lot de souris<br>n°       | 0     | 1   | 2   | 3   | 4           | 5            | 6           |
|---------------------------|-------|-----|-----|-----|-------------|--------------|-------------|
| Lymphocytes<br>injectés   | Aucun | LB  | LT4 | LT8 | LB +<br>LT4 | LT4 +<br>LT8 | LB +<br>LT8 |
| Antigène<br>injecté       | +     | +   | +   | +   | +           | +            | +           |
| Production<br>d'anticorps | -     | +/- | -   | -   | +++         | -            | +/-         |

- : pas de production +/- très faible production +++ : forte production

- 1.2.1 Expliquer le rôle du lot noté 0.
- 1.2.2 Analyser les résultats obtenus pour chaque lot de souris pour en déduire le rôle de chaque type de lymphocytes dans la production d'anticorps.

## 2. Diagnostic de la maladie des corps de Lewy et conséquences sur le système nerveux

Les neurones dopaminergiques et cholinergiques sécrètent respectivement deux neurotransmetteurs : la dopamine et l'acétylcholine. La présence des corps de Lewy dans ces neurones entraîne une modification du cytosquelette au niveau des dendrites et de l'axone. La transmission du message nerveux au niveau de l'arborisation terminale est alors altérée.

Le **document 2** présente une micrographie d'un neurone comportant un corps de Lewy.

- 2.1 Reporter sur la copie les annotations correspondantes aux structures 1 à 5 du **document 2**, en utilisant les termes suivants : dendrites, corps cellulaire, noyau, axone, cytoplasme.

La démence à corps de Lewy (DCL), la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence associée à la maladie de Parkinson (DMP) sont des pathologies neurodégénératives qui se caractérisent par des anomalies décelées lors d'un examen clinique tels que la **dysmnésie** et **dysphagie**, qui s'accompagne d'une fatigue profonde. La maladie à Corps de Lewy est caractérisée par une **atrophie** cérébrale diffuse.

- 2.2 Décomposer, en unités de sens, les trois termes en caractère gras. Préciser la signification de chacune des unités puis proposer une définition de ces termes.
- 2.3 Indiquer les termes correspondant aux deux expressions soulignées dans le texte ci-dessus.

Le **document 3**, résume les caractéristiques physiopathologiques et biochimiques des trois pathologies neurodégénératives évoquées précédemment.

- 2.4 Indiquer, à partir du **document 3**, les localisations des corps de Lewy dans le système nerveux.
- 2.5 Montrer, en comparant la DCL aux autres maladies présentées dans le **document 3**, que la DCL présente des caractéristiques d'une maladie neurodégénérative.

Le diagnostic de la maladie à corps de Lewy repose sur l'observation d'un déclin cognitif suffisamment grave pour interférer avec un fonctionnement social ou professionnel.

Les principaux signes cliniques de cette pathologie sont :

- le développement de troubles comportementaux qui aboutissent à une démence cliniquement proche de la maladie d'Alzheimer,
- une instabilité posturale, des troubles de la marche, une lenteur dans l'exécution des mouvements,
- une fluctuation des performances cognitives en particulier de l'attention et de la vigilance,
- des hallucinations visuelles.

Le cortex cérébral est découpé en aires cérébrales assurant chacune une fonction particulière. Le **document 4** représente le rôle des différentes parties de l'encéphale.

2.6 Argumenter, à partir des documents 3 et 4, l'apparition de deux signes cliniques parmi ceux cités ci-dessus.

Le **document 5** présente deux clichés de scanographie cérébrale : patient sain (**document 5A**) et patient atteint de démence (**document 5B**).

Les flèches numérotées 1, 2 et 3 pointent des anomalies chez le patient atteint de démence.

2.7 Rappeler le principe de la scanographie.

2.8 Justifier, en utilisant ce principe, l'apparence des anomalies repérées par les flèches numérotées de 1 à 3 sur le **document 5B**.

### 3. Facteurs génétiques de la maladie à corps de Lewy

Les **mutations** des **gènes** *SNCA*, codant l'alpha-synucléine, et *LRRK2*, codant la dardarine, sont impliquées dans la maladie à corps de Lewy.

#### 3.1 L'implication de mutations des gènes *SNCA*

Le **document 6** présente les séquences nucléotidiques d'une portion des **allèles** du gène *SNCA* sain et muté.

3.1.1 Définir les trois termes en gras dans les textes ci-dessus.

3.1.2 Comparer, à l'aide du **document 6**, les séquences d'ADN des allèles sain et muté afin d'identifier et de localiser la mutation.

3.1.3 Déterminer, à l'aide du **document 6**, les séquences d'ARNm obtenues à partir des séquences nucléotidiques des allèles *SNCA* sain et muté. Expliquer la démarche.

3.1.4 Établir, à l'aide du code génétique suivant, les séquences polypeptidiques des allèles *SNCA* sain et muté. Expliquer la démarche.

## Code génétique

|                 |   | Deuxième lettre |     |     |     |     |      |     |      |   |                  |
|-----------------|---|-----------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|---|------------------|
|                 |   | U               |     | C   |     | A   |      | G   |      |   |                  |
| Première lettre | U | UUU             | Phe | UCU | Ser | UAU | Tyr  | UGU | Cys  | U | Troisième lettre |
|                 |   | UUC             | Phe | UCC | Ser | UAC | Tyr  | UGC | Cys  | C |                  |
|                 |   | UUA             | Leu | UCA | Ser | UAA | Stop | UGA | Stop | A |                  |
|                 |   | UUG             | Leu | UCG | Ser | UAG | Stop | UGG | Trp  | G |                  |
|                 | C | CUU             | Leu | CCU | Pro | CAU | His  | CGU | Arg  | U |                  |
|                 |   | CUC             | Leu | CCC | Pro | CAC | His  | CGC | Arg  | C |                  |
|                 |   | CUA             | Leu | CCA | Pro | CAA | Gln  | CGA | Arg  | A |                  |
|                 |   | CUG             | Leu | CCG | Pro | CAG | Gln  | CGG | Arg  | G |                  |
|                 | A | AUU             | Ile | ACU | Thr | AAU | Asn  | AGU | Ser  | U |                  |
|                 |   | AUC             | Ile | ACC | Thr | AAC | Asn  | AGC | Ser  | C |                  |
|                 |   | AUA             | Ile | ACA | Thr | AAA | Lys  | AGA | Arg  | A |                  |
|                 |   | AUG             | Met | ACG | Thr | AAG | Lys  | AGG | Arg  | G |                  |
|                 | G | GUU             | Val | GCU | Ala | GAU | Asp  | GGU | Gly  | U |                  |
|                 |   | GUC             | Val | GCC | Ala | GAC | Asp  | GGC | Gly  | C |                  |
|                 |   | GUA             | Val | GCA | Ala | GAA | Glu  | GGA | Gly  | A |                  |
|                 |   | GUG             | Val | GCG | Ala | GAG | Glu  | GGG | Gly  | G |                  |

- 3.1.5 Comparer les deux séquences polypeptidiques obtenues afin d'en déduire les conséquences au niveau moléculaire, au niveau cellulaire et à l'échelle de l'organisme en lien avec les signes cliniques décrits précédemment.

### 3.2 Transmission de la mutation du gène *LRRK2*

Le gène *LRRK2* est porté par le chromosome 12. L'allèle muté « M » de ce gène est dominant et l'allèle sain « s » est récessif.

Le **document 7** représente le mode de transmission de cette mutation au sein d'une famille.

- 3.2.1 Réaliser un schéma simplifié d'un chromosome et l'annoter à l'aide des termes suivants : centromère, bras court, bras long, chromatide, télomère.
- 3.2.2 Démontrer, à partir du **document 7**, le caractère autosomal de cette maladie.
- 3.2.3 Indiquer sur le **document 7**, les allèles et les génotypes des parents et des enfants, en respectant les conventions d'écriture.
- 3.2.4 Donner, à l'aide du **document 7**, la probabilité pour ce couple d'avoir un enfant atteint de la maladie.

## 4. Bilan

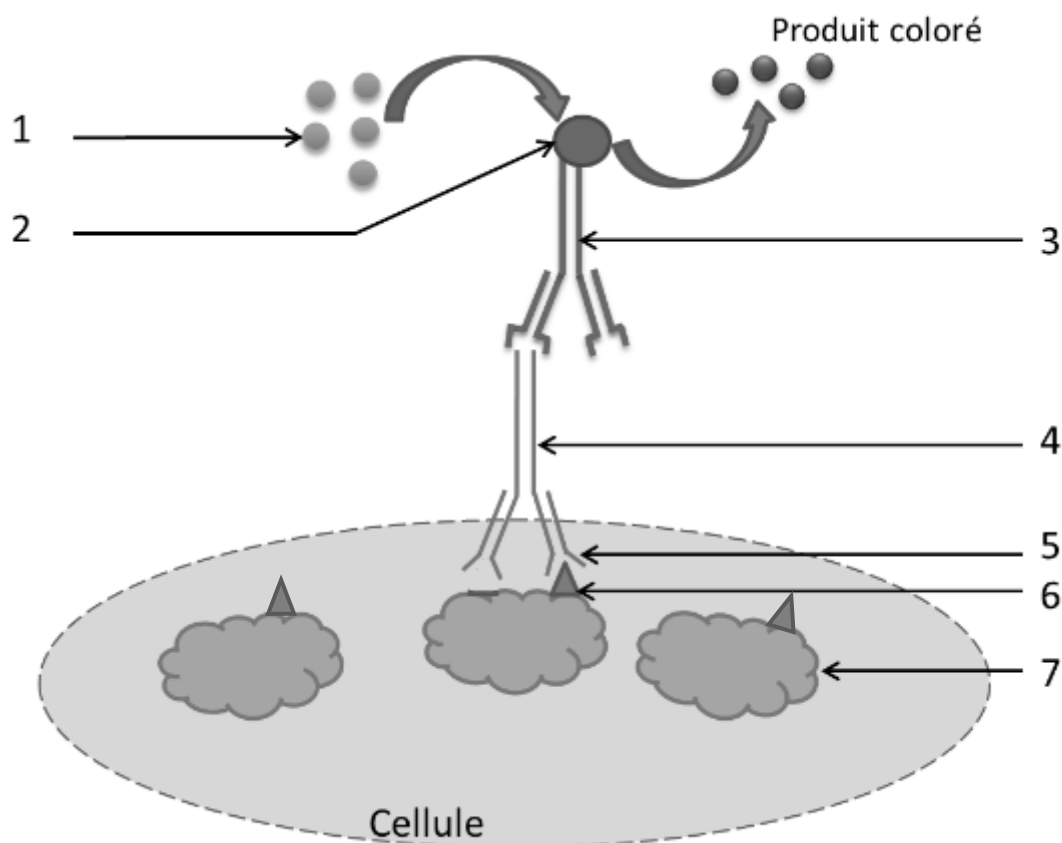
Présenter de manière synthétique et organisée (texte court, tableau, organigramme ou carte mentale) l'origine de la maladie à corps de Lewy et ses conséquences.

## **Document 1 : Technique d'immunohistochimie**

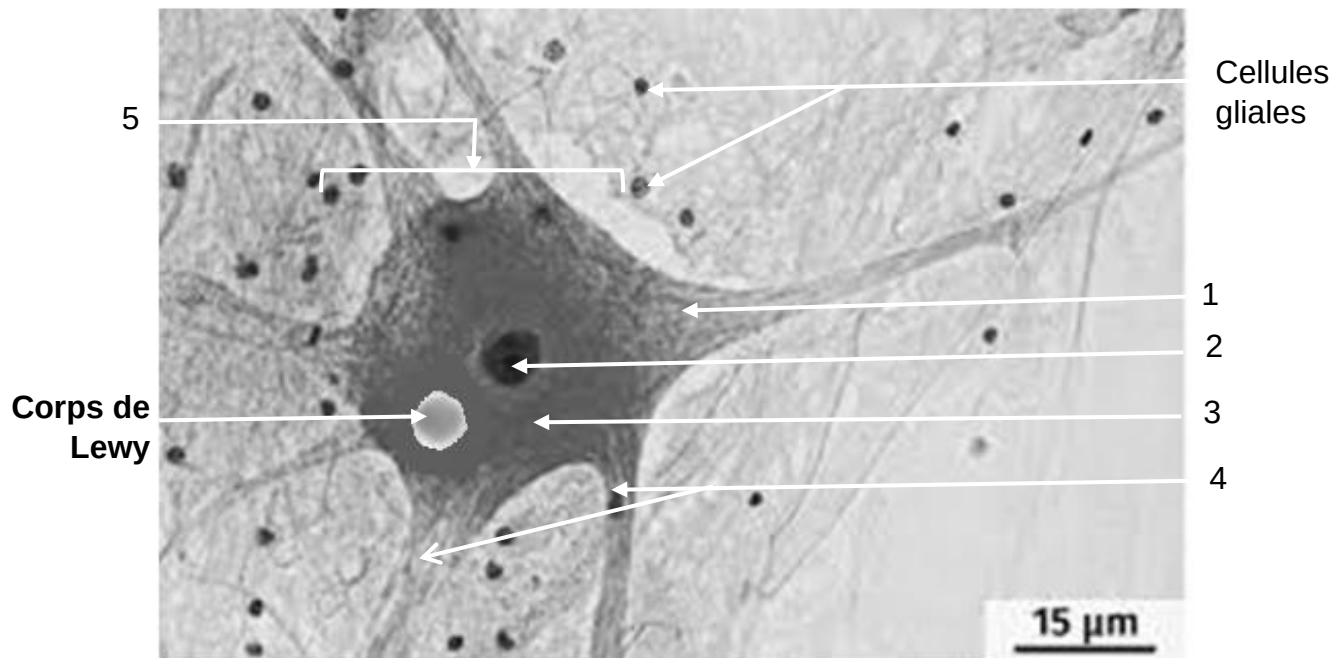
### **Document 1A : Protocole**

- Fixation préalable des tissus à l'aide de paraformaldéhyde.
- Inclusion des tissus en paraffine.
- Réalisation de coupes très fines afin de permettre des observations ultérieures au microscope.
- Incubation des échantillons avec un anticorps de souris anti-alpha-synucléine non marqué.
- Lavage des échantillons à l'aide d'un tampon isotonique.
- Incubation des échantillons avec un anticorps anti-anticorps de souris conjugué à une enzyme, la peroxydase de raifort (HRPO).
- Lavage des échantillons à l'aide d'un tampon isotonique.
- Incubation des échantillons avec le DAB (3,3-Diaminobenzidine), substrat de la HRPO. Sa transformation permet la formation d'un produit coloré.

### **Document 1B : Représentation de l'édifice moléculaire**



**Document 2 : Micrographie d'une cellule nerveuse**



**Document 3 : Caractéristiques pathologiques et biochimiques de trois maladies neurodégénératives**

|                                        | <b>DCL</b>                                       | <b>MA</b>                                  | <b>DMP</b>         |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| <b>Type de lésions</b>                 |                                                  |                                            |                    |
| Plaques amyloïdes                      | ++                                               | ++ (lobes pariétal, temporal et occipital) | 0                  |
| Dépôts de filaments appariés en hélice | +                                                | ++                                         | 0                  |
| Corps de Lewy                          | ++ (tronc cérébral, lobes temporal et occipital) | 0                                          | + (tronc cérébral) |
| <b>Biochimie</b>                       |                                                  |                                            |                    |
| Niveaux d'acétylcholine                | ↓↓                                               | ↓↓                                         | ↑                  |
| Niveaux de dopamine                    | ↓↓                                               | =                                          | ↓↓                 |

Légende :

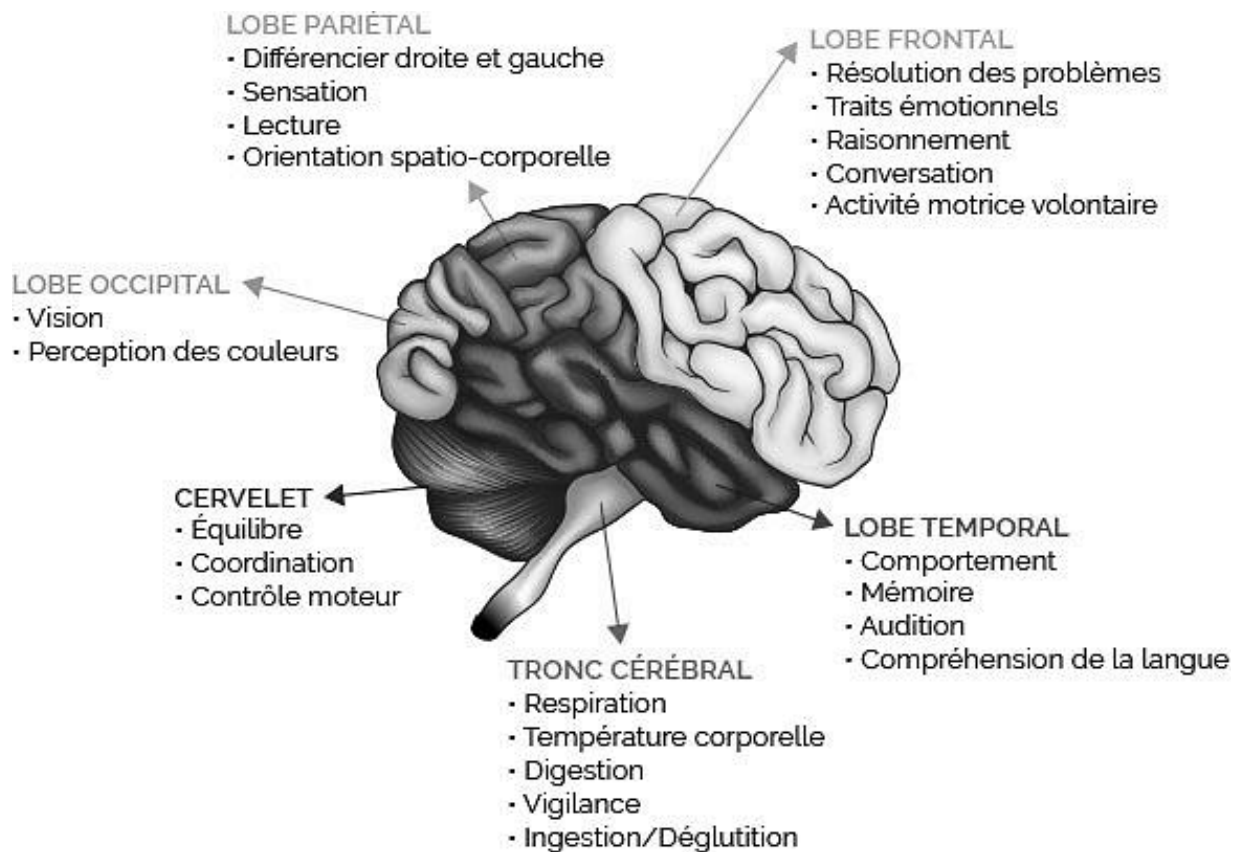
+ : présence

0 : absence

↓ : diminution

= : valeur physiologique

**Document 4 : Fonctions des différentes parties de l'encéphale**



**Document 5 : Scanner cérébral**

**5A : Cliché d'un sujet sain**



**5B : Cliché d'un sujet atteint de démence**



**Document 6 : Séquences nucléotidiques des allèles sain et muté du gène SNCA**

Brin transcrit de l'allèle *SNCA* normal :

3'...GAGAACATACGGTCCGTTTCT...5'

Brin transcrit de l'allèle *SNCA* muté :

3'...GAGAACATACTGTCCGTTTCT...5'



**Document 7 : Transmission de la mutation du gène LRRK2**

