

Partie Biologie et physiopathologie humaines

La révolution des biothérapies

La thérapie génique et la thérapie cellulaire sont des traitements issus des biotechnologies. L'objectif des biothérapies est d'adapter chaque stratégie thérapeutique à la maladie génétique à traiter.

1 Thérapie génique et amyotrophie spinale proximale

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à introduire des gènes dans des cellules pour les rendre fonctionnelles et traiter une maladie. Elle est mise en œuvre dans le traitement de l'amyotrophie spinale proximale, une maladie rare d'origine génétique.

Cette maladie est due à une dégénérescence des neurones moteurs au niveau des unités motrices. Une unité motrice est constituée d'un neurone moteur et des fibres musculaires qu'il innerve. Les unités motrices assurent la contraction des muscles squelettiques et donc le mouvement. Le **document 1A** illustre la notion d'unité motrice.

1.1 Reporter sur la copie les annotations 1 à 5 du **document 1A**.

Une des conséquences de cette maladie est une diminution du nombre de **myocytes** entraînant, chez les patients atteints, une baisse de la force musculaire et une **amyotrophie**.

Ces patients bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire afin d'empêcher ou retarder la survenue de certains symptômes : kinésithérapie, suivi respiratoire pour des **dyspnées**, séances d'orthophonie en cas d'**aphasie** et de **dysphagie**.

1.2 Décomposer en unités de sens les cinq termes en caractère gras. Préciser la signification de chacune des unités ainsi formées, puis proposer une définition de chaque terme.

Le **document 1B** présente le lien entre la mobilisation des unités motrices et la force musculaire développée.

1.3 Argumenter, à l'aide du **document 1B**, la baisse de la force musculaire observée chez les patients atteints d'amyotrophie spinale.

Les étapes du diagnostic de l'amyotrophie spinale sont présentées dans le tableau ci-dessous.

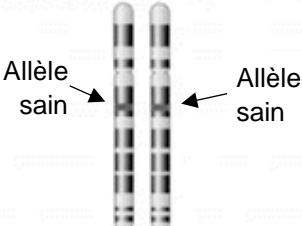
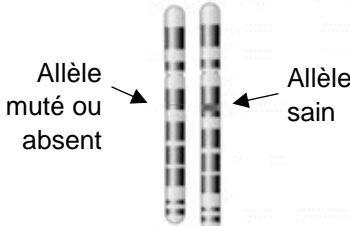
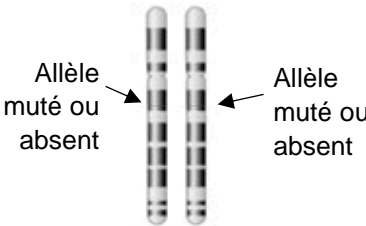
Étape 1	Observation des signes évocateurs de la maladie comme la faiblesse musculaire et l'absence de réflexes ostéotendineux, problèmes respiratoires.
Étape 2	Recherche de troubles de la sensibilité ou du développement cognitif (mémoire, attention, raisonnement ...).
Étape 3	Dosage sanguin d'une enzyme présente dans les cellules musculaires, la créatine kinase.
Étape 4	Électromyographie éventuelle pour confirmer la faiblesse musculaire.
Étape 5	Réalisation d'un test génétique pour mettre en évidence une défaillance au niveau génétique.

- 1.4** Classer ces étapes de diagnostic en fonction de leur appartenance à des examens cliniques ou paracliniques. Justifier la réponse.
- 1.5** Expliquer pourquoi un dosage sanguin d'enzymes musculaires (étape 3 du diagnostic) permet d'évaluer le niveau de destruction des cellules musculaires.

Dans le cadre du suivi respiratoire des patients, une spirométrie peut être réalisée pour ajuster au mieux la prise en charge. Un spirogramme d'une personne saine est présenté dans le **document 2**.

- 1.6** Expliquer, à l'aide du **document 2**, le principe de la spirométrie puis indiquer les volumes respiratoires correspondant aux annotations 1 à 4.

Une mutation du gène *SMN1*, localisée sur le chromosome 5, est à l'origine de l'amyotrophie spinale. Il s'agit dans 90 à 95 % des cas d'une délétion totale du gène et dans 5 à 10 % des cas d'une mutation ponctuelle. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif. Le **document ci-dessous** présente des données sur l'origine génétique de cette maladie.

Gène <i>SMN1</i> et amyotrophie spinale		
Individu non atteint	Individu non atteint	Patient atteint
		
Synthèse d'une protéine SMN fonctionnelle	Synthèse d'une protéine SMN fonctionnelle	Synthèse d'une protéine SMN non fonctionnelle ou absence de la protéine SMN

- 1.7** Justifier la donnée soulignée dans le texte à l'aide du document et du texte ci-dessus.

Le Zolgensma® est un traitement de thérapie génique pour l'amyotrophie spinale ayant obtenu depuis quelques années une autorisation de mise sur le marché. Ce produit contient une version saine du gène *SMN1* encapsulé dans un vecteur viral permettant le transport et l'insertion du gène dans les cellules.

Un fragment de la séquence de l'allèle sain du gène *SMN1* est présenté ci-dessous :

Allèle *SMN1* sain :

5'...ATGATGTTCCGCCAGGAGG...3' *Brin non transcrit*

3'...TACTACAAGCGGTCCTCC ...5' *Brin transcrit*

- 1.8** Déterminer, à l'aide du code génétique, la séquence peptidique correspondant au fragment de l'allèle sain utilisé en thérapie génique. Expliquer la démarche.

Le tableau du 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	

1.9 Justifier que le Zolgensma® permet de traiter les patients atteints de SMA.

2 Thérapie cellulaire et rétinite pigmentaire

La rétinite pigmentaire est une dégénérescence lente de la rétine et de l'épithélium pigmentaire causant des déficiences visuelles.

Cette maladie peut être traitée par thérapie cellulaire. Celle-ci consiste à greffer des cellules saines afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Les cellules souches utilisées pour produire ces cellules saines ont deux propriétés communes : celle de s'autorenouveler indéfiniment par mitoses successives et celle de pouvoir se différencier en plusieurs types cellulaires : neurones, cellules du sang ou cellules du foie. La thérapie cellulaire est aujourd'hui envisagée notamment dans le traitement des maladies du cœur, de la rétine ou de la peau.

Dans le cas de la rétinite pigmentaire ce traitement consiste à greffer un ensemble de cellules d'épithélium pigmentaire rétinien afin de traiter la maladie.

2.1 Donner les termes médicaux correspondant aux deux expressions soulignées dans le texte.

Le **document 3** présente l'organisation histologique d'une rétine saine.

2.2 Argumenter le fait que les cellules pigmentaires forment un tissu épithélial à l'aide du **document 3**.

Le **document 4** présente l'évolution de la quantité d'ADN dans une cellule souche.

2.3 Délimiter un cycle cellulaire à l'aide des lettres A à I du **document 4**.

2.4 Analyser les variations de la quantité d'ADN au cours d'un cycle cellulaire afin de nommer les différentes phases du cycle.

Il existe différents types de cellules souches pouvant être utilisées en thérapie cellulaire mais toutes possèdent la capacité de se différencier. Elles sont prélevées soit sur le patient lui-même soit sur un donneur. Certaines cellules souches présentent l'avantage d'être bien tolérées, d'autres au contraire peuvent être à l'origine de rejets de greffes.

Le **document 5A** présente des expériences de greffes réalisées sur des souris.

2.5 Analyser et interpréter les expériences 1, 2 et 3 du **document 5A**.

2.6 Interpréter l'expérience 4 du **document 5A** afin d'identifier précisément le type de réponse immunitaire impliquée dans le rejet de greffe.

Le **document 5B** présente la réponse immunitaire mise en jeu lors d'un rejet de greffe.

2.7 Présenter les événements A à D du **document 5B**.

Actuellement, les essais cliniques utilisent souvent les cellules souches mésenchymateuses, provenant d'un donneur sain, pour réaliser la greffe. Ces cellules expriment faiblement les marqueurs du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. De plus, elles secrètent des facteurs immunosuppresseurs qui limitent les réactions immunitaires.

2.8 Argumenter le fait que les cellules souches mésenchymateuses soient couramment utilisées dans les essais cliniques de thérapie cellulaire.

3 Thérapie cellulaire et thérapie génique dans le traitement du diabète

Une nouvelle thérapie, à la fois cellulaire et génique, est actuellement à l'étude dans le cas de patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 à un stade avancé. Les diabètes sont caractérisés par plusieurs symptômes dont une **polyurie**, une **polydipsie**, ainsi qu'une fatigue importante.

3.1 Décomposer en unités de sens, les deux termes en caractère gras. Préciser la signification de chacune des unités ainsi formées, puis proposer une définition de chaque terme.

3.2 Donner le terme médical correspondant à l'expression soulignée dans le texte ci-dessus.

Le diagnostic est généralement posé à la suite de dosages sanguins chez le patient à jeun.

3.3 Nommer la molécule dosée dans le sang d'un patient à jeun afin de diagnostiquer un diabète de type 1 ou 2.

En avril 2024, une équipe de médecins a publié une étude présentant notamment les résultats obtenus après traitement sur un homme de 59 ans, qui souffrait d'un diabète de type 2 depuis 25 ans. Cette thérapie semble prometteuse car cela fait plus de 33 mois que le patient ne prend plus d'insuline.

Le **document 6** présente les différentes étapes du traitement réalisé.

3.4 Expliquer pourquoi un diabète de type 1 ou type 2 à un stade avancé, a pu être traité par une greffe d'îlots de Langerhans.

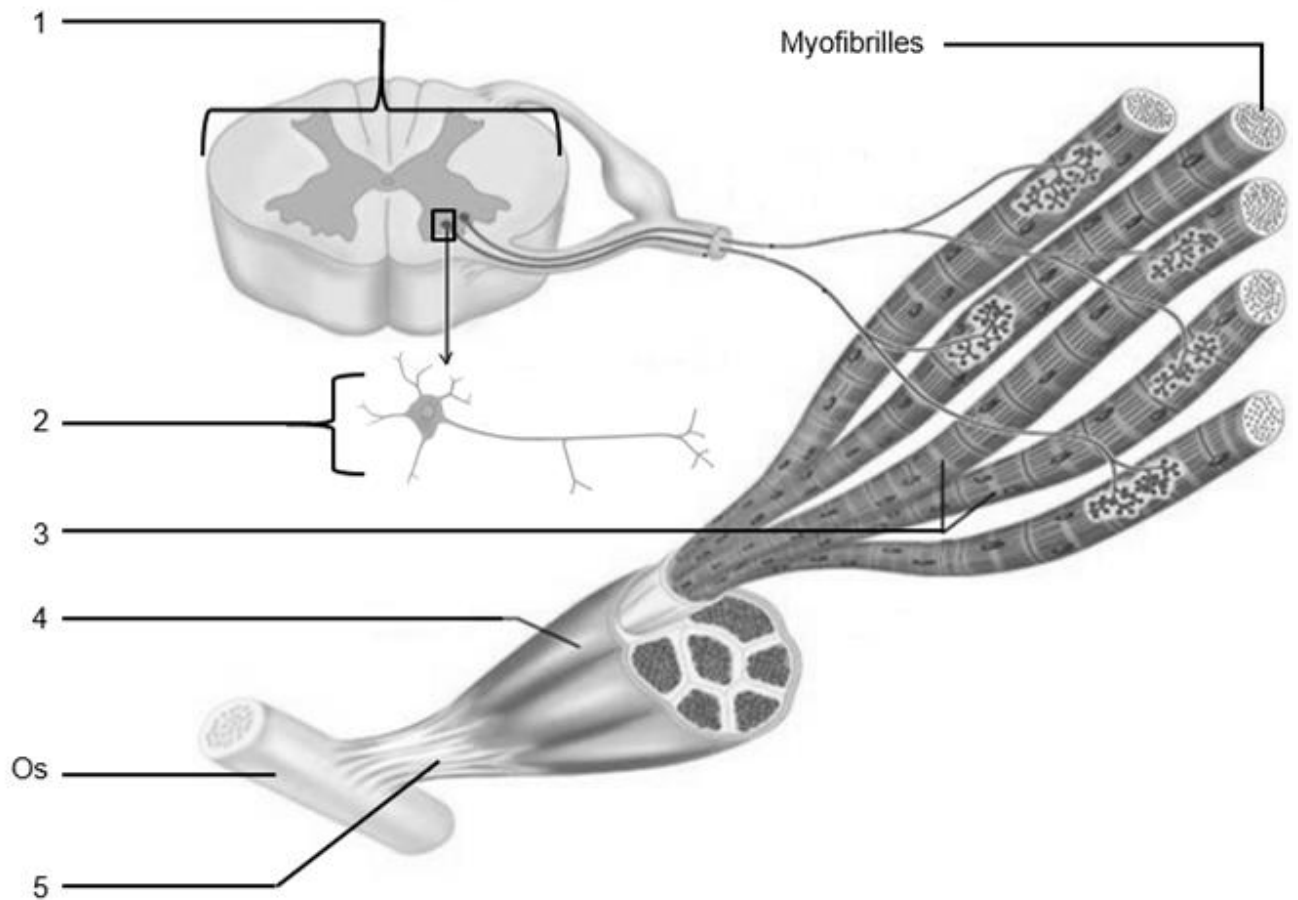
3.5 Montrer, à l'aide du **document 6**, l'intérêt de combiner la thérapie génique et la thérapie cellulaire dans le cadre du traitement de cette pathologie.

4 Synthèse

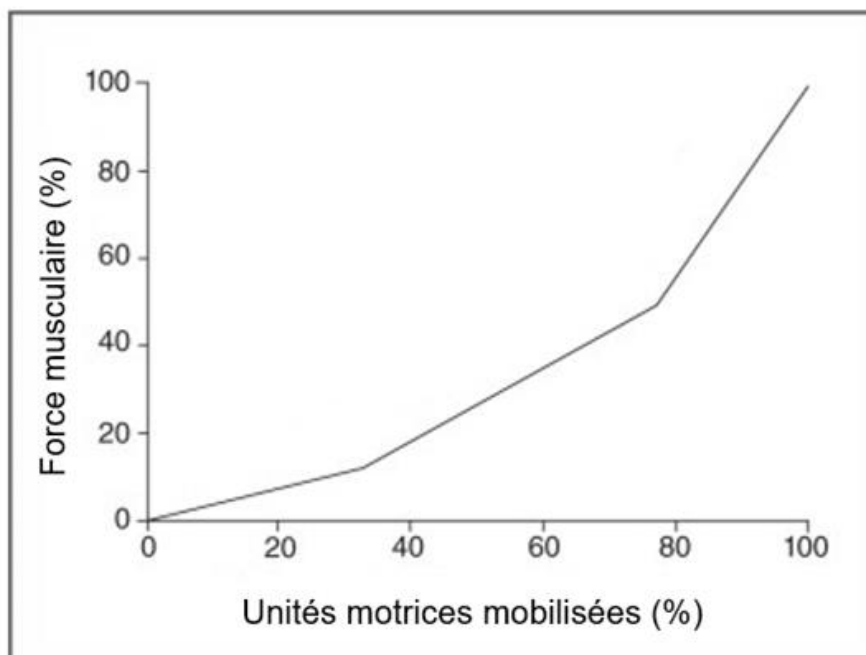
Proposer une synthèse (texte court, schéma, tableau ou carte mentale) exposant l'intérêt des trois biothérapies étudiées. Illustrer les propos à l'aide d'exemples étudiés dans le sujet.

Document 1 : unités motrices : organisation et mobilisation lors de l'effort

Document 1A : Organisation structurale d'unité motrice



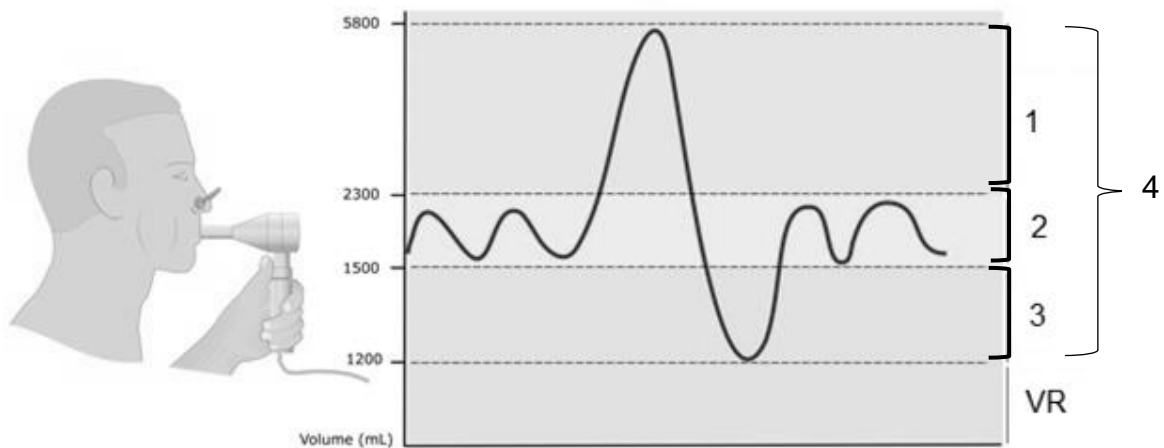
Document 1B : Mobilisation des unités motrices lors d'un travail musculaire



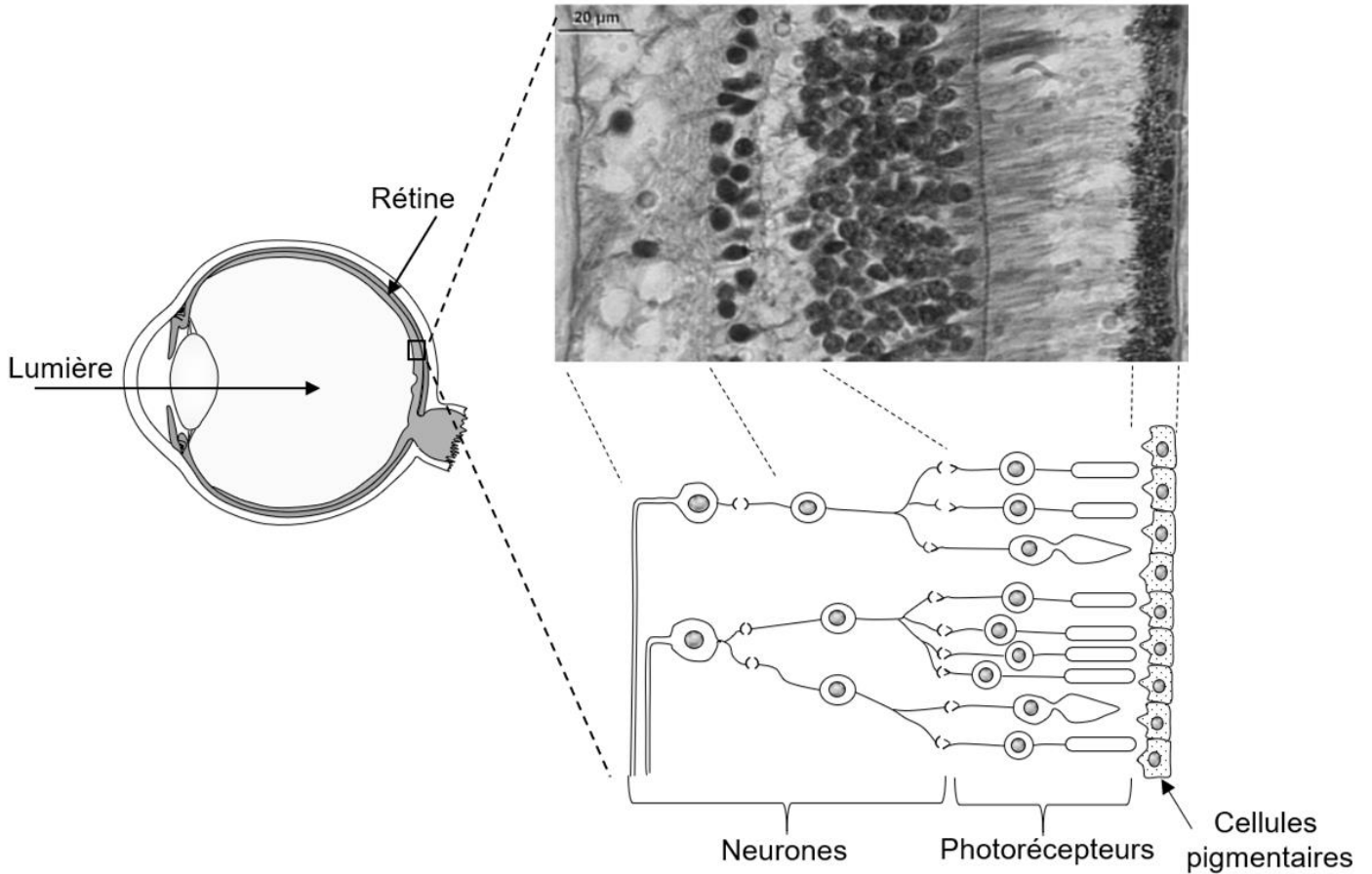
Document 2 : Spirogramme d'une personne saine

Grâce à la spirométrie, plusieurs volumes peuvent être déterminés :

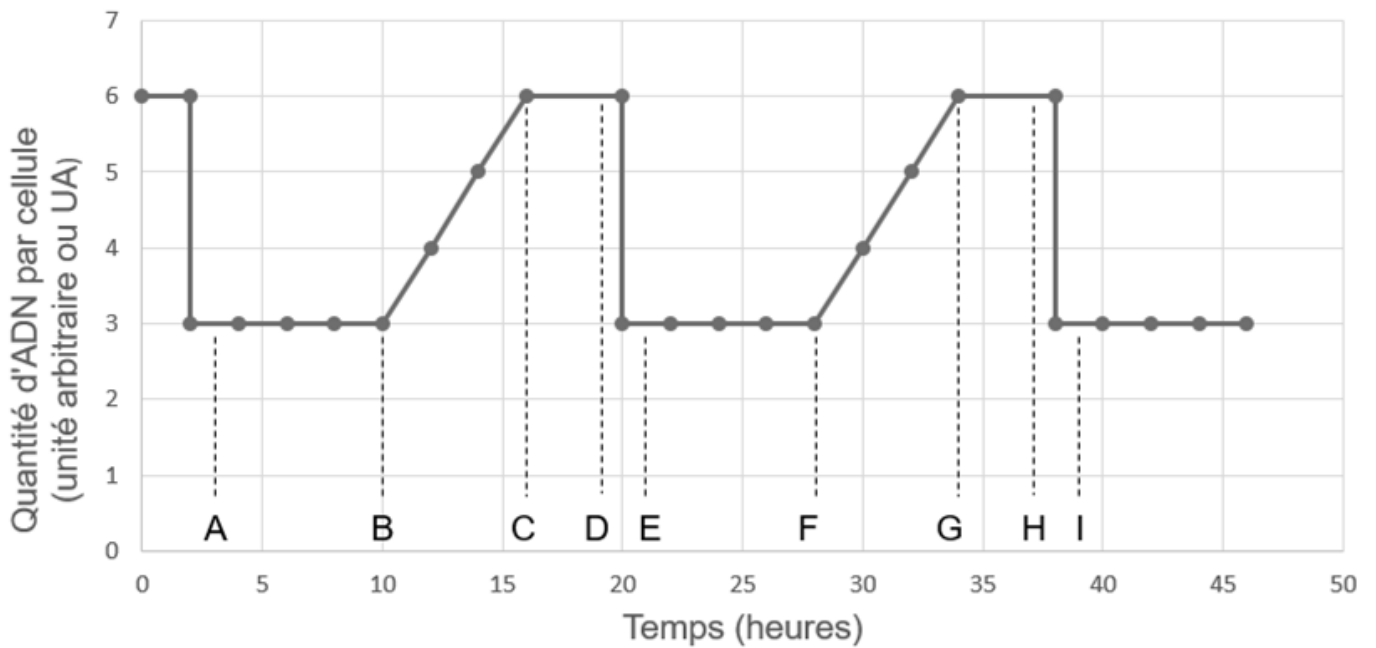
- la capacité pulmonaire totale correspondant au volume d'air maximum contenu dans les voies aériennes après une inspiration forcée,
- la capacité vitale forcée ou volume maximal d'air pouvant entrer et sortir des poumons lors d'une inspiration et d'une expiration forcée,
- le volume de réserve inspiratoire et expiratoire permettant de déterminer le volume maximal inspiré ou expiré après une respiration normale,
- le volume courant représentant le volume d'air inspiré ou expiré à chaque cycle respiratoire,
- le volume résiduel, volume d'air restant dans les poumons après une respiration forcée.



Document 3 : Organisation histologique de la rétine

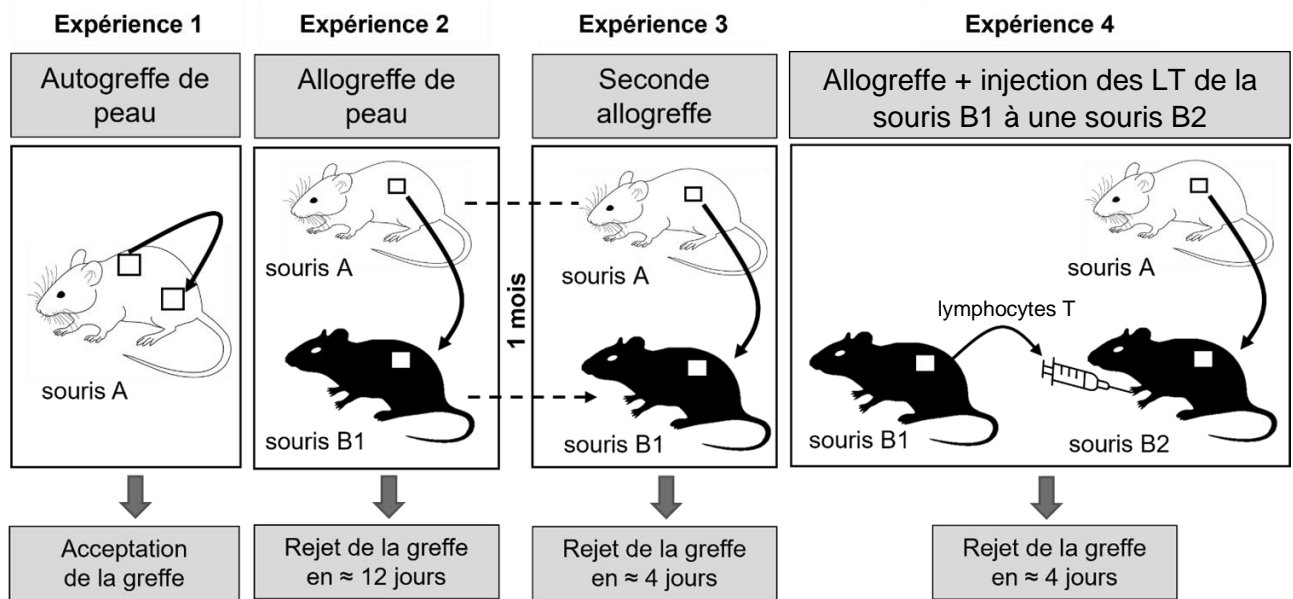


Document 4 : Evolution de la quantité d'ADN lors du renouvellement des cellules souches



Document 5 : Le rejet de greffe

Document 5A : Expériences de greffes

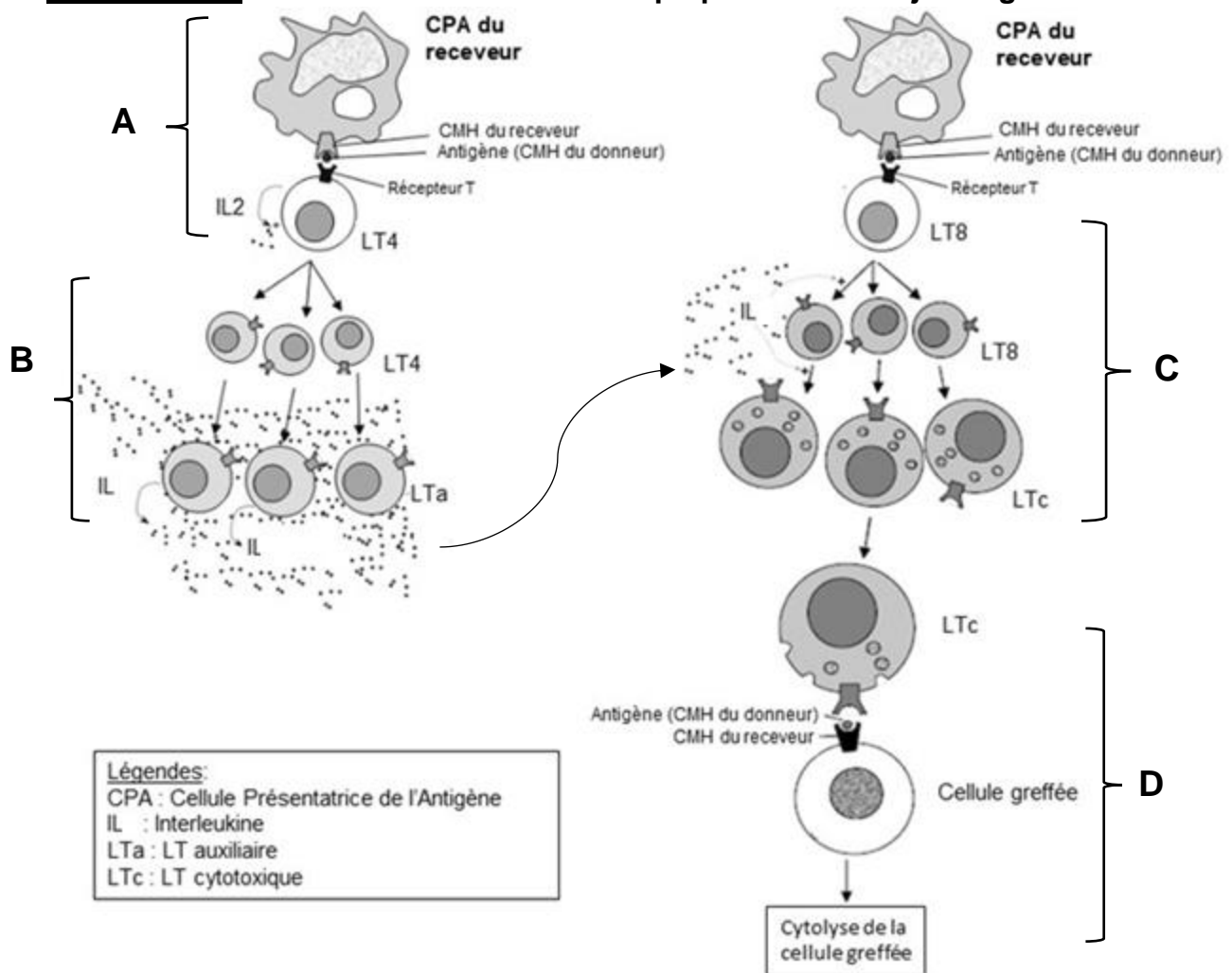


=> Les souris A sont génétiquement identiques entre elles.

=> Les souris B sont génétiquement identiques entre elles.

=> Les souris A et B sont génétiquement différentes.

Document 5B : La réaction immunitaire impliquée dans le rejet de greffe



Document 6 : Combinaison de la thérapie cellulaire et la thérapie génique dans le traitement du diabète

La technique consiste en une transplantation de cellules pancréatiques dérivées de cellules souches dites « pluripotentes induites ». Ces cellules souches sont obtenues à partir de cellules prélevées chez le patient puis mise en culture in vitro. Le schéma ci-dessous résume la stratégie thérapeutique utilisée.

