

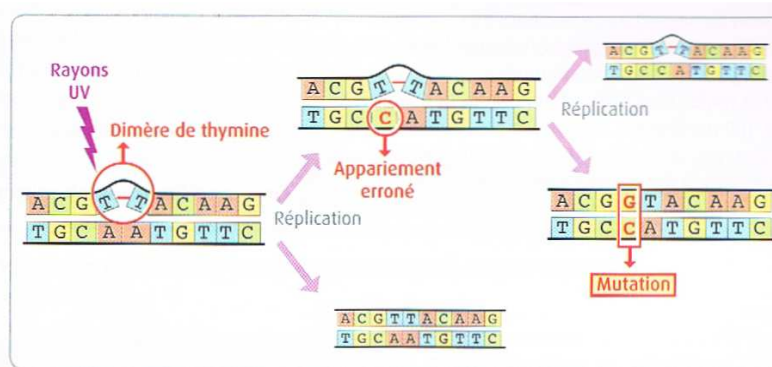
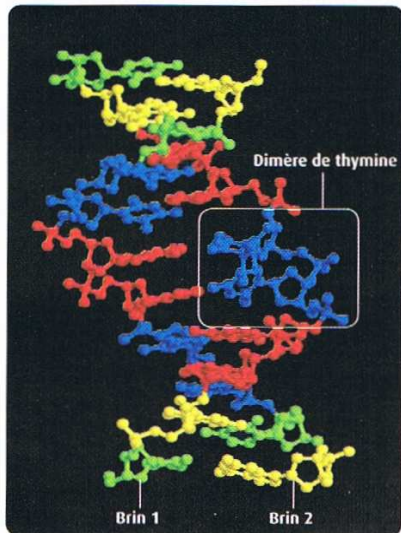
L'étude d'une maladie : Xeroderma pigmentosum

Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie rare qui touche une personne sur 1 million en France. Elle est caractérisée par l'apparition de taches brunes sur les zones de la peau exposées aux **rayons ultra-violet**s du Soleil. Cette pigmentation anormale est due à une mortalité cellulaire importante qui provoque des cancers cutanés. La maladie multiplie en effet par 1000 le risque de développer un tel cancer.



Une combinaison anti-UV

Il n'existe actuellement aucun traitement du *Xeroderma pigmentosum* qui frappe dès le plus jeune âge. Il est donc indispensable pour les personnes atteintes de supprimer ou de limiter toute exposition aux UV. L'Agence spatiale européenne (ESA) a mis au point une combinaison intégrale de protection aux UV.

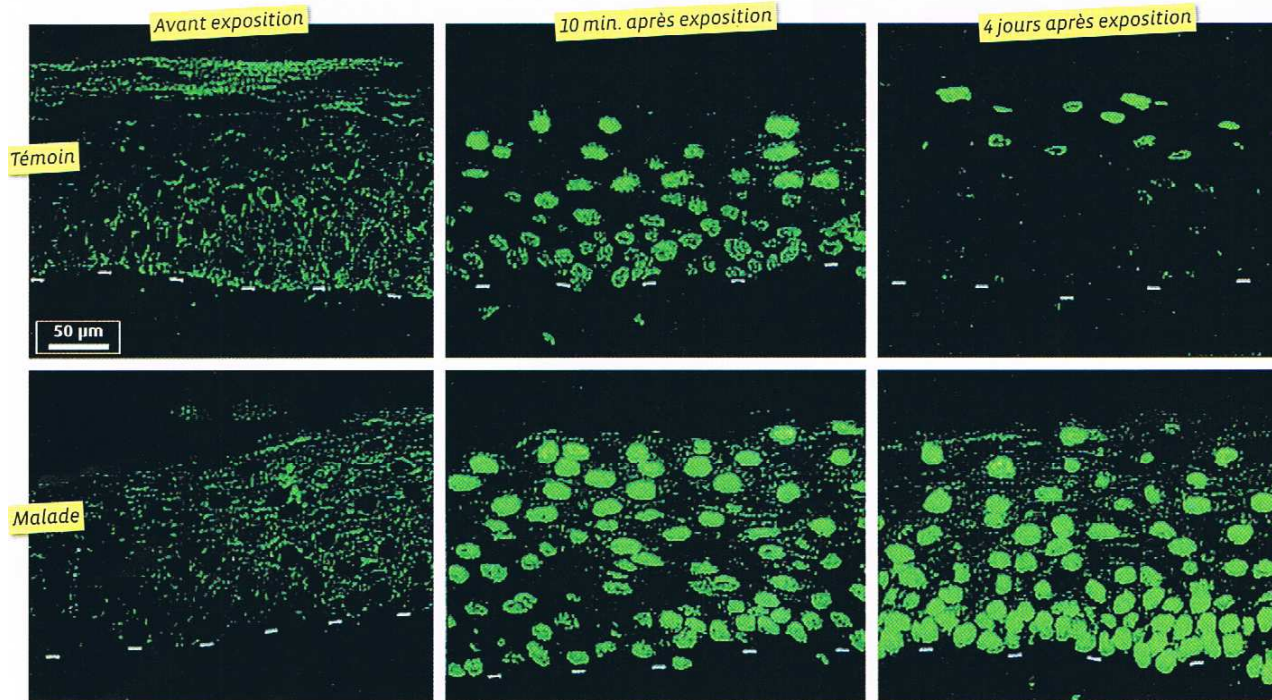


1 L'action des rayons UV sur la molécule d'ADN. Les UV provoquent la formation de liaisons entre deux thymines adjacentes. Ces dimères de thymine déforment la double hélice et stoppent la plupart des ADN polymérases lors de la réplication, induisant la mort de la cellule. Certaines ADN polymérases parviennent toutefois à les franchir, mais elles commettent souvent des erreurs d'appariement.

Document 1. Effet des UV sur l'ADN

Les radiations ultraviolettes peuvent affecter l'ADN des cellules en provoquant, par exemple, la formation d'une **liaison entre deux thymines successives**. Ces deux thymines liées par une liaison forte forment alors un **dimère de thymine** qui modifie la conformation de la molécule et perturbe le fonctionnement cellulaire.

L'étude d'une maladie : Xeroderma pigmentosum

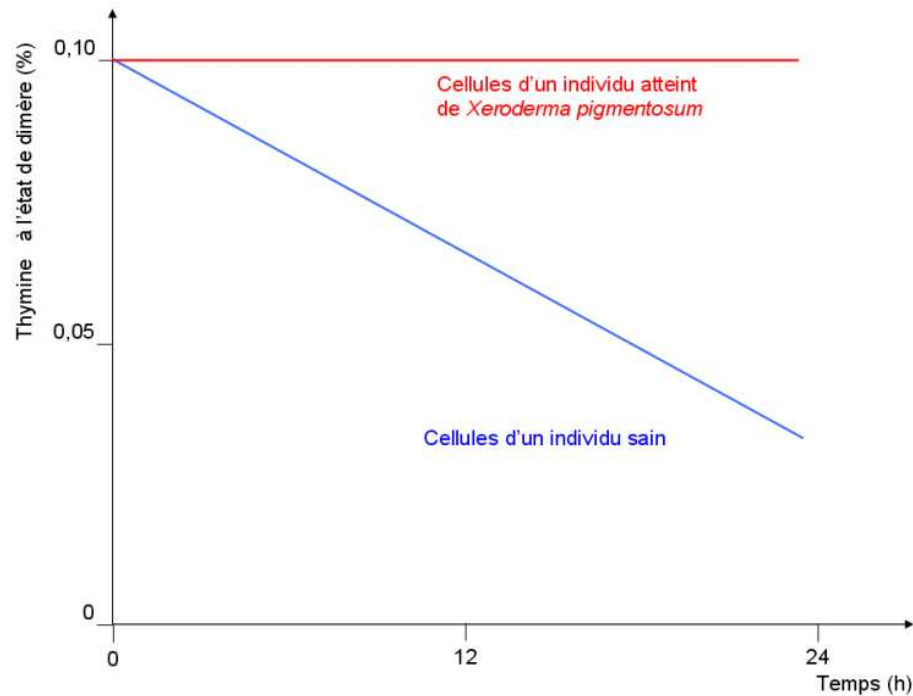


2 L'effet des UV sur les cellules de la peau d'un individu sain et d'un malade souffrant de xeroderma pigmentosum (XP). Le xeroderma pigmentosum est une maladie génétique se manifestant par une hypersensibilité aux UV. Elle se traduit par l'apparition de taches brunes sur la peau (causées par la mort des cellules) et de cancers de la peau (liés à l'accumulation de mutations). Sans protection contre les UV, la fréquence d'apparition de cancers de la peau est 4000 fois plus élevée chez les malades et leur espérance de vie est inférieure à 20 ans. À partir de fragments de peau prélevés chez des individus malades et chez des témoins, des chercheurs ont reconstitué une peau « artificielle » dans des boîtes de culture. Ces préparations ont été exposées aux UV puis incubées avec des anticorps se fixant aux dimères de thymine et émettant une fluorescence verte.

Document 2. Effets des UV sur une population cellulaire

Des cellules qui n'ont jamais été exposées aux UV, sont prélevées chez un individu sain et chez un individu atteint de *Xeroderma pigmentosum*. Ces cellules sont soumises à des doses croissantes de radiations UV. On mesure, 24 heures plus tard, le **nombre de dimères de thymine en fonction de l'intensité du rayonnement UV**

L'étude d'une maladie : Xeroderma pigmentosum



Document 3. Suivi d'une population cellulaire après exposition aux UV

Des cellules, qui n'ont jamais été exposées aux UV, sont prélevées chez un individu sain et chez un individu atteint de *Xeroderma pigmentosum*. Ces cellules sont mises en culture puis sont soumises à un rayonnement UV. Après l'arrêt de l'irradiation, on mesure dans les deux cultures l'évolution du pourcentage des dimères de thymine dans l'ADN au cours du temps.

Enzyme	Fonction
XPC et XPE	Reconnaissance de la structure spatiale anormale de l'ADN à l'endroit de la lésion
XPB et XPD	Séparation des deux brins de l'ADN
XPA	Reconnaissance du brin d'ADN à réparer
XPF	Coupure du brin d'ADN en amont de la lésion
XPG	Coupure du brin d'ADN en aval de la lésion

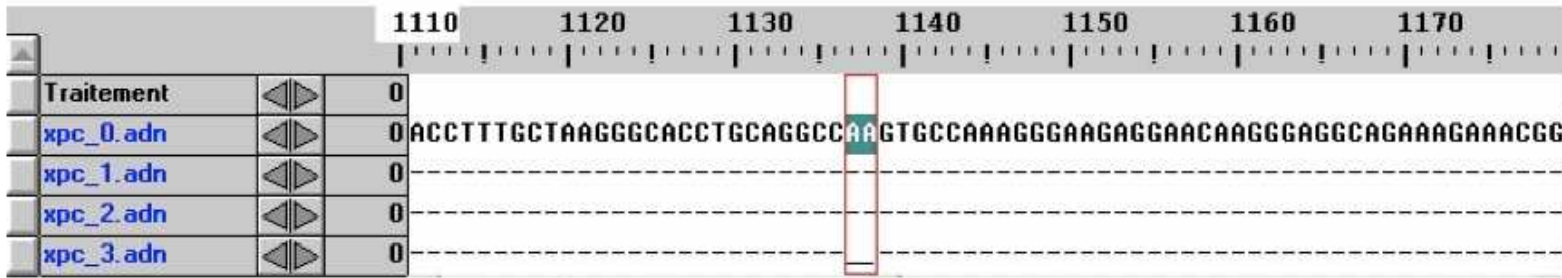


3 Des enzymes inactives chez les malades. Des mutations inactivant différents gènes peuvent être à l'origine du xeroderma pigmentosum. Chacun de ces gènes dirige la synthèse d'une enzyme essentielle au fonctionnement d'un système de réparation qui agit sur la double hélice d'ADN, un fragment d'ADN simple brin d'un côté et de nucléotides contenant un dimère de thymine de l'autre. Une ADN polymérase synthétise ensuite un fragment d'ADN qui remplace le fragment

Les enzymes

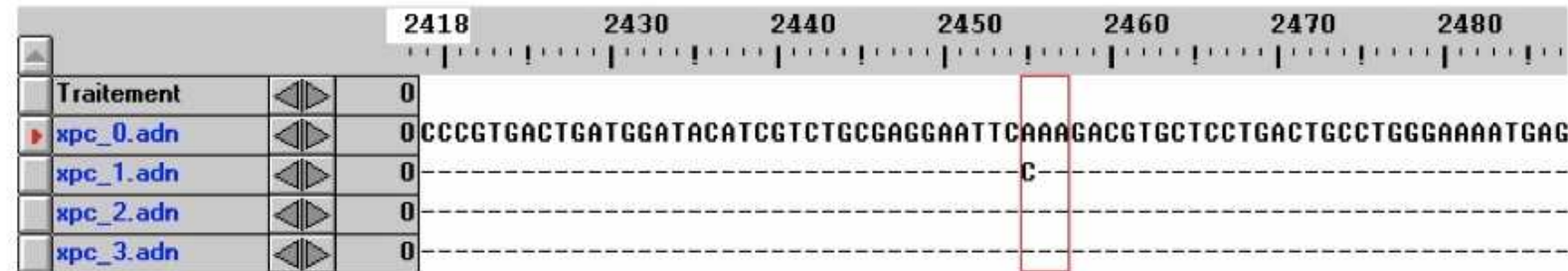
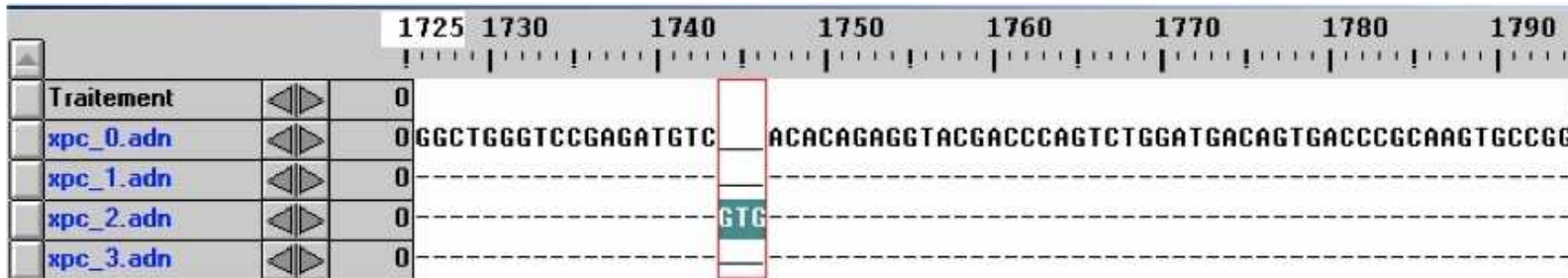
Les allèles du gène XPC

L'étude d'une maladie : Xeroderma pigmentosum



Comparaison des allèles Xpc à partir du logiciel ANAGENE

L'allèle XPO est l'allèle normal



En exploitant les données disponibles, comparez les effets des UV sur les cellules d'individus sains et sur celles des individus atteints de Xeroderma pigmentosum et proposez une explication quant au mécanisme responsable de la maladie