

# La génétique et la science du CFTR



# Objectifs

- Discuter du dysfonctionnement de la protéine CFTR, anomalie cellulaire à l'origine de la fibrose kystique (FK)
- Revoir les types de mutation et leur nomenclature
- Comprendre le génotype et le phénotype clinique du gène *CFTR*

# Identification d'un gène



## SCIENCE

SCIENCE

8 SEPTEMBER 1989  
VOLUME 245  
NUMBER 4922

Le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, ou *CFTR* (de l'anglais cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) a été identifié en 1989.

### Story

that does not begin at the beginning or end at the beginning is the basic research that made it possible to find the gene in a haystack of DNA bases. The end is a cure for the disease of the cystic fibrosis gene, a milestone of major

papers published in this issue on the cystic fibrosis gene, a scientific achievement that brings credit to the

### CYSTIC FIBROSIS Cloning and Genetics

investigators whose dedication and ingenuity made it possible (see the news story by Jean Marx, *Science*, 1 September, p. 923). Until now cystic fibrosis could not be studied in animals, and clues to the actual defect are circumstantial. The discovery of the gene makes possible its manipulation and insertion into experimental systems, thus bringing the day of therapy and cure much closer. This advance immediately increases the accuracy of diagnosis, both in the born and the unborn. It also has provided strategies that will be useful in searching for other disease-causing genes.

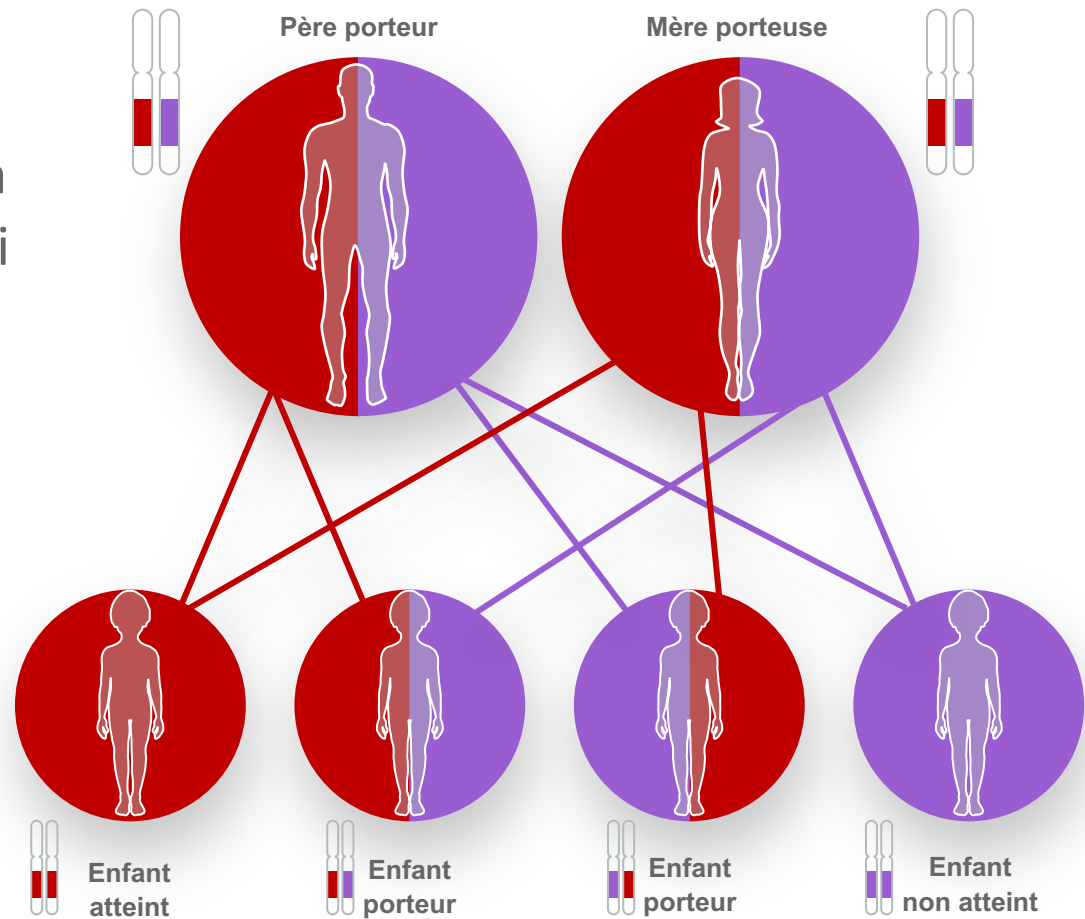
The beginning of the story explains why scientists believe in the importance of basic research. The tools that made this finding possible arose from a background of basic research into such apparently esoteric and academic subjects as the understanding of the genetic code, the recognition that enzymes from soil bacteria are able to cut DNA at specific locations, a solid familiarity with the structure of chromosomes, classical genetics, and the use of statistical probability. Much of the early basic research did not seem relevant to the cystic fibrosis problem, and was pursued in the quest for extended knowledge, not practical application. At times, legislators get impatient with scientists who emphasize such research, implying that while scientists may prefer it, society does not need it. Scientists have learned, however, that basic research often turns out to be practical, but the time scale for its application differs from that of applied research. There is a time when the search for basic knowledge is essential because there are no tools available for a direct application. Once the tools have been obtained, often by investigations that were primarily directed toward another goal, the clever and prepared investigator will apply them to the problem at hand. Thus the apparently arcane interests of ivory-tower scientists are essential and inexorable steps along the path to the triumphs of today.

## Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA

JOHN R. RIORDAN, JOHANNA M. ROMMENS, BAT-SHEVA KEREM, NOA ALON,  
RICHARD ROZMAHEL, ZBYSZKO GRZELCZAK, JULIAN ZIELENSKI, SI LOK,  
NATASA PLAVSIC, JIA-LING CHOU, MITCHELL L. DRUMM, MICHAEL C. IANNUZZI,  
FRANCIS S. COLLINS, LAP-CHEE TSUI

# Mode de transmission de la fibrose kystique (FK) : récessif autosomique

- Chacune des copies du gène *CFTR* doit porter la mutation à l'origine de la maladie pour que celle-ci se déclare<sup>1</sup>.

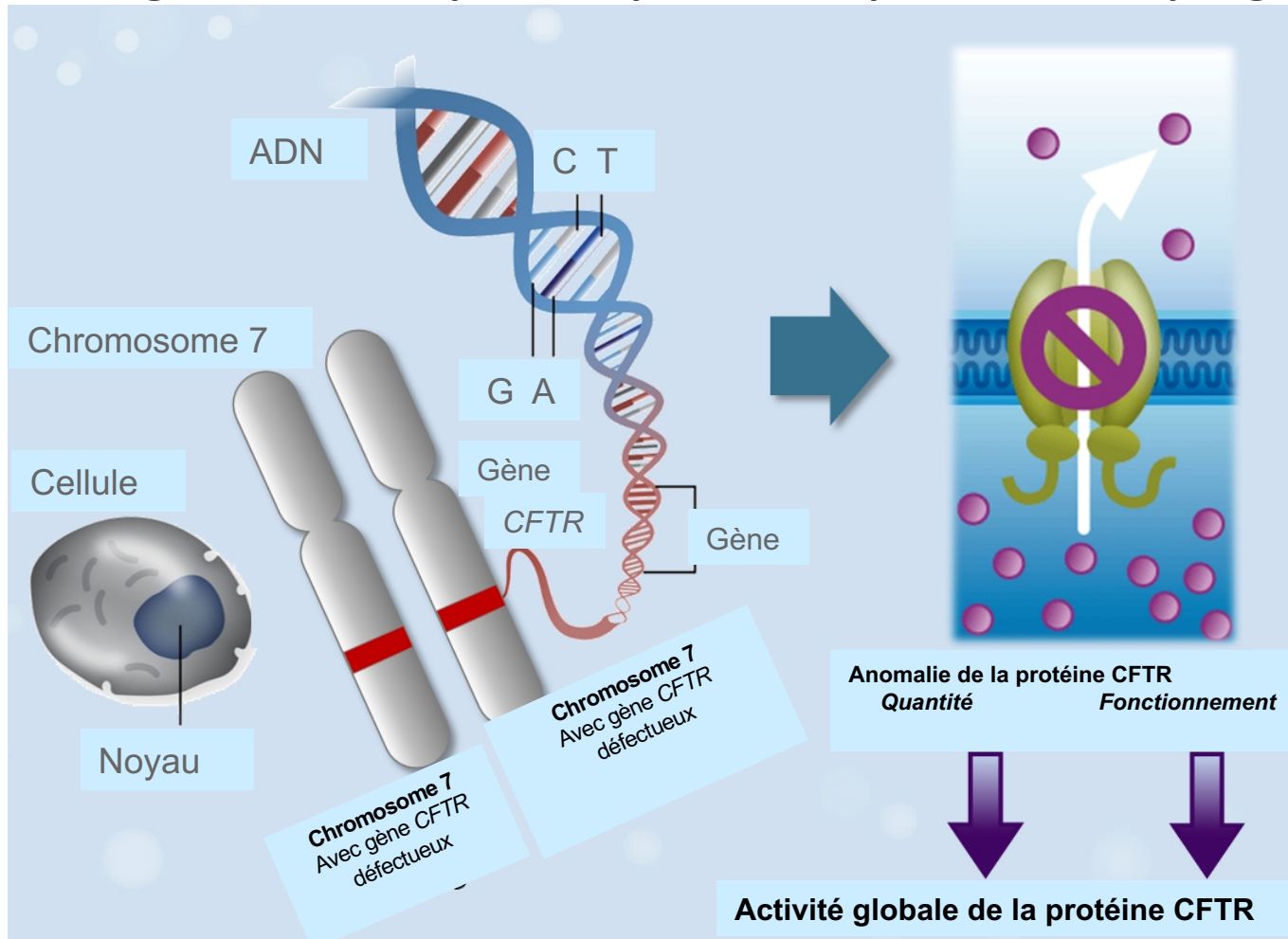




# Étiologie de la FK

## L'anomalie cellulaire à l'origine de la FK est le dysfonctionnement de la protéine CFTR

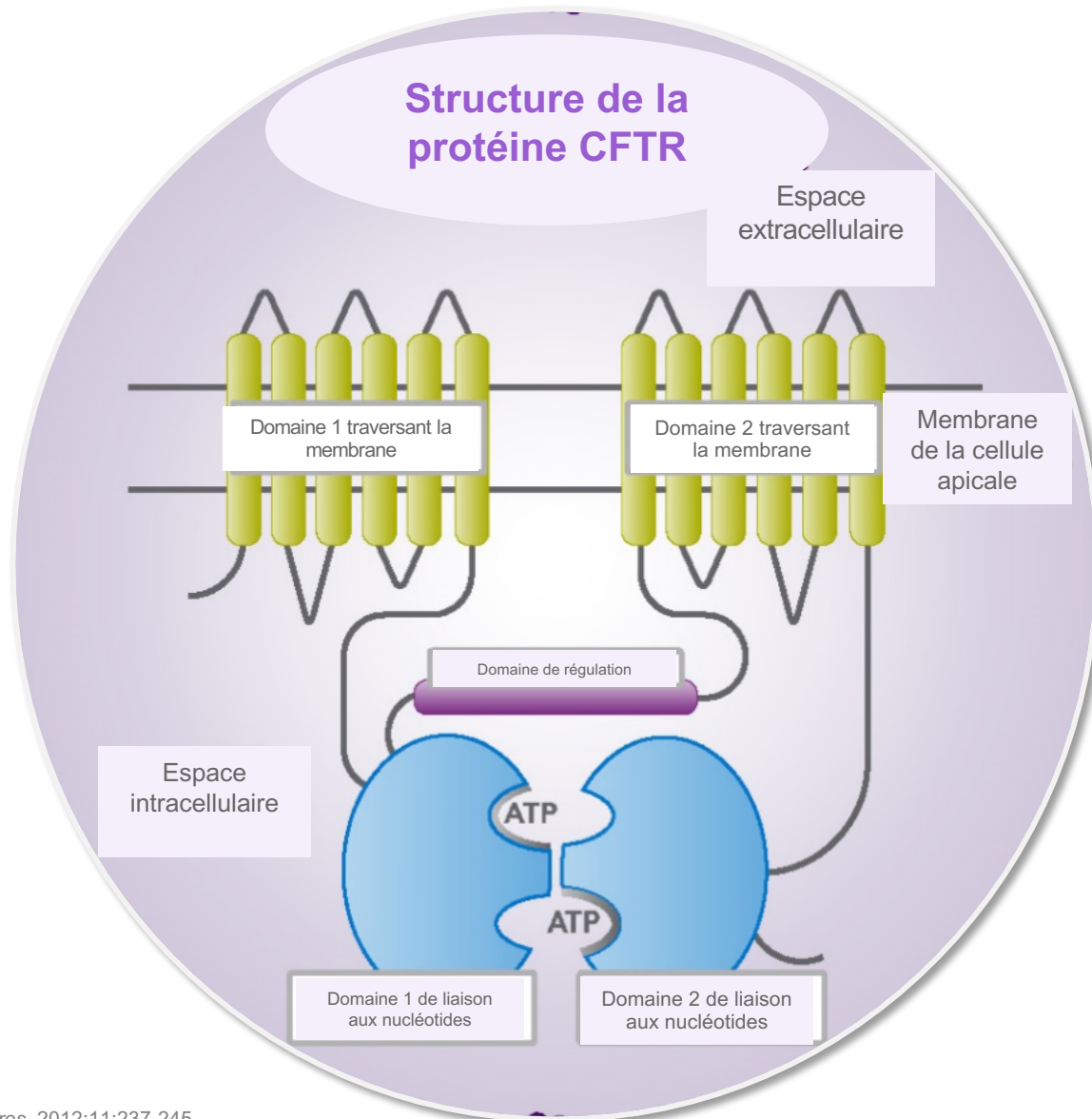
Le gène *CFTR* code pour une protéine : la protéine CFTR, qui agit comme un canal



La réduction de l'activité de la protéine CFTR est le résultat de mutations du gène *CFTR* entraînant une diminution de la quantité et/ou une altération du fonctionnement de la protéine CFTR à la surface de la cellule apicale épithéliale

Ultimement, ce phénomène cause des anomalies du transport d'ions dans les poumons, le pancréas, le tractus gastro-intestinal, les sinus, la peau et l'appareil reproducteur, d'où les symptômes de FK.

# Structure de la protéine CFTR



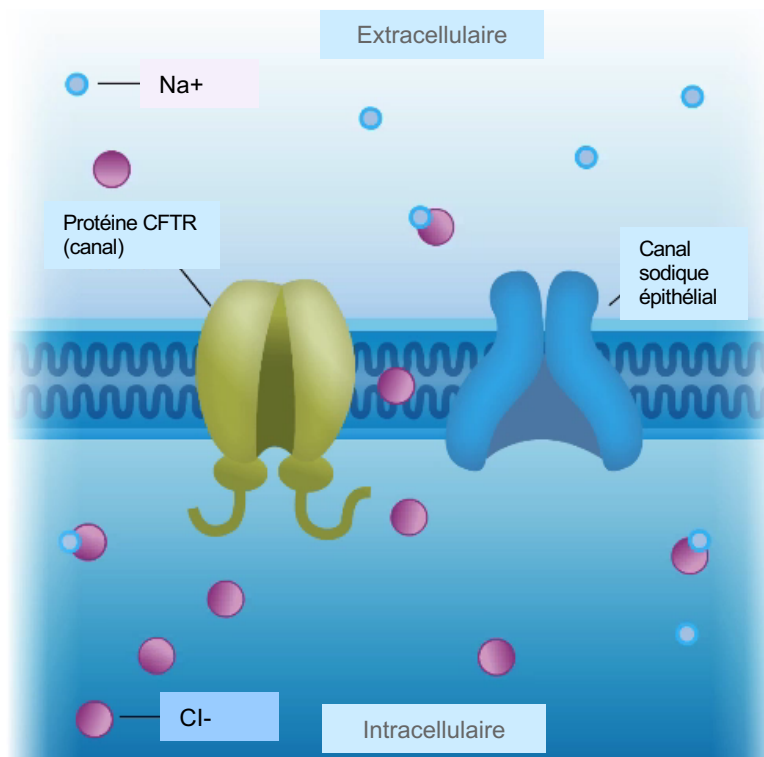


Cliquez sur  
l'image pour lancer  
l'animation

# Étiologie de la FK

## Fonction physiologique de la protéine CFTR

Les canaux CFTR régulent l'équilibre hydrique et électrolytique dans les tissus épithéliaux (p. ex. les poumons)<sup>1</sup>.  
Se faisant, ils agissent en tandem avec le canal sodique épithélial<sup>2</sup>.



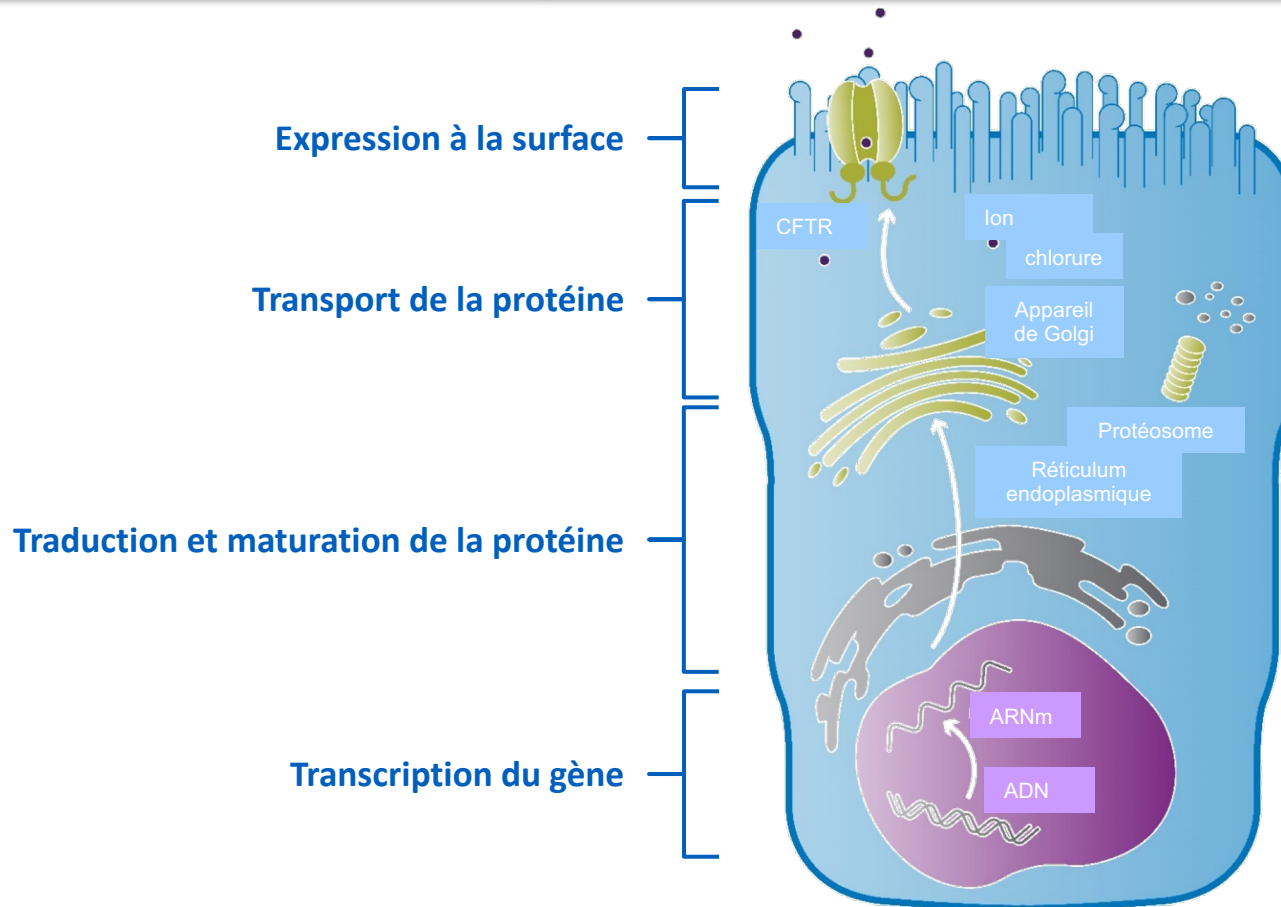
Les mutations du gène *CFTR* peuvent entraîner des anomalies des canaux CFTR, lesquelles sont à l'origine de la FK<sup>3</sup>

1. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*, 2007;9:1-10; 2. GORALSK, J. L. et coll. *Curr Opin Pharmacol*, 2010;10:294-299; 3. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005;352:1992-2001.

# Étiologie de la FK

## Cycle de vie d'un canal CFTR de type sauvage

En temps normal, la protéine CFTR est synthétisée, puis elle est soumise à un processus de maturation et transportée à la surface de la cellule apicale, où elle agit comme canal de transport des ions chlorure et d'autres ions<sup>1-3</sup>.



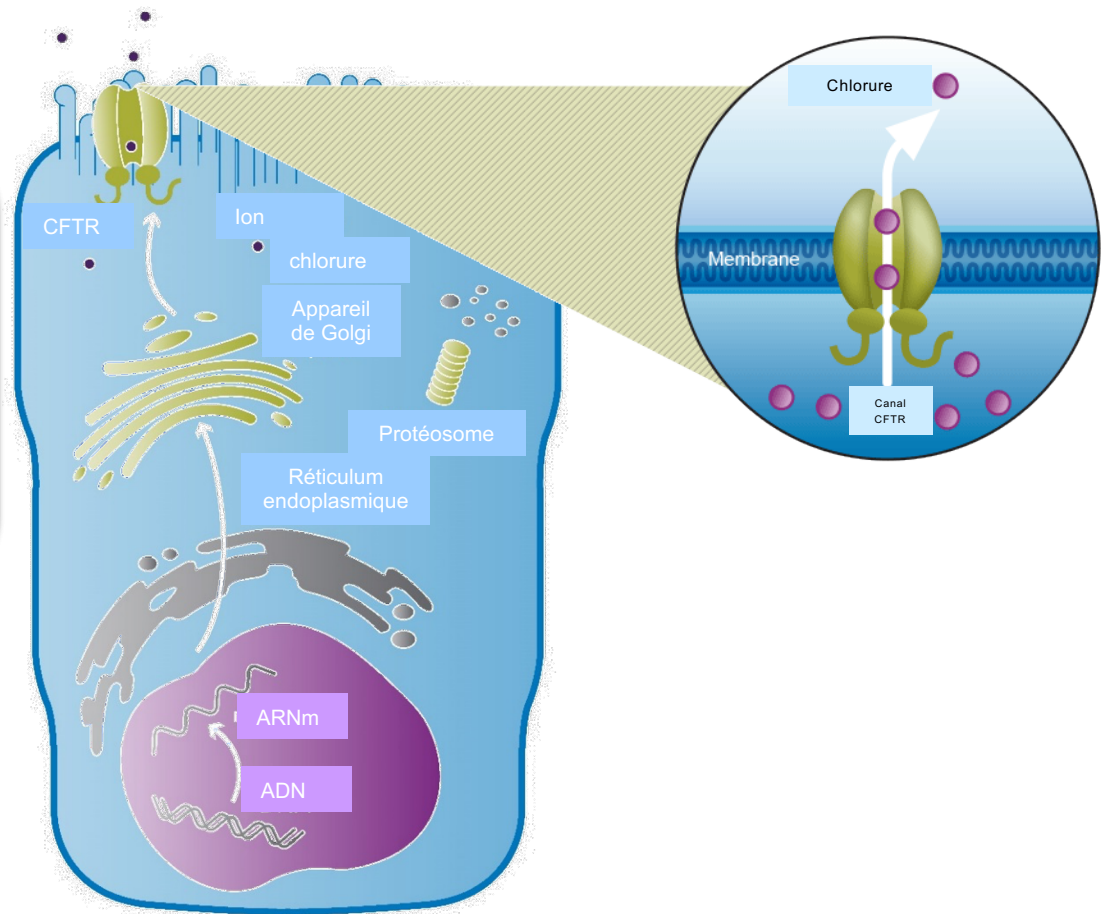
1. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005;352:1992-2001; 2. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*, 2007;9:1-10; 3. LOMMATZSCH, S. T. et R. Aris. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009;30:531-538.

# Étiologie de la FK

## Cycle de vie d'un canal CFTR de type sauvage

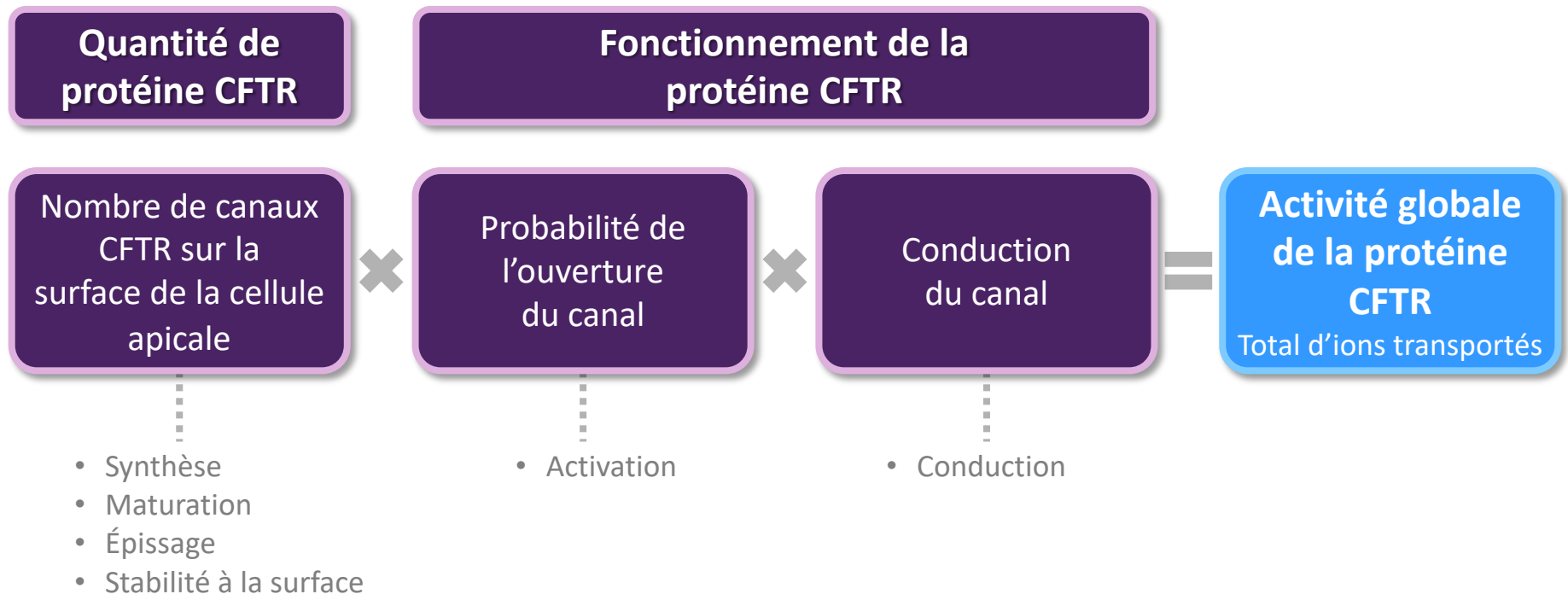
### Fonctionnement de la protéine CFTR

- À la surface de la cellule apicale, la protéine CFTR agit comme un canal en permettant le passage des ions chlorure et d'autres ions.



# Étiologie de la FK

Qu'est-ce qui détermine l'activité globale de la protéine CFTR?





# Les mutations du gène *CFTR* donnent lieu aux anomalies des canaux CFTR qui ont pour effet de réduire le transport des ions Cl<sup>-</sup> et d'autres ions

Quantité de protéine CFTR

Fonctionnement de la protéine CFTR

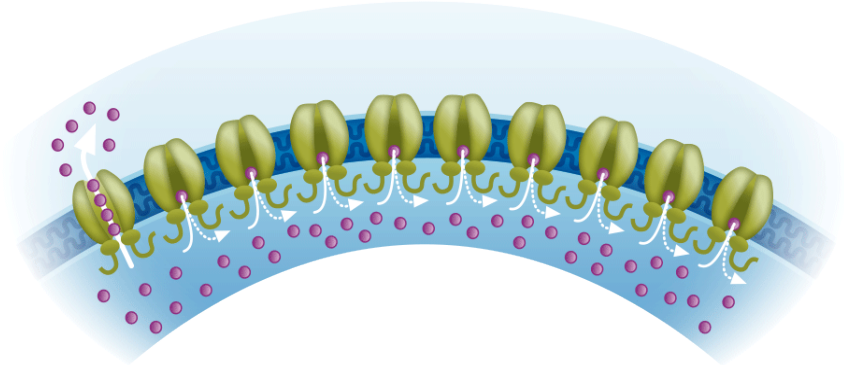
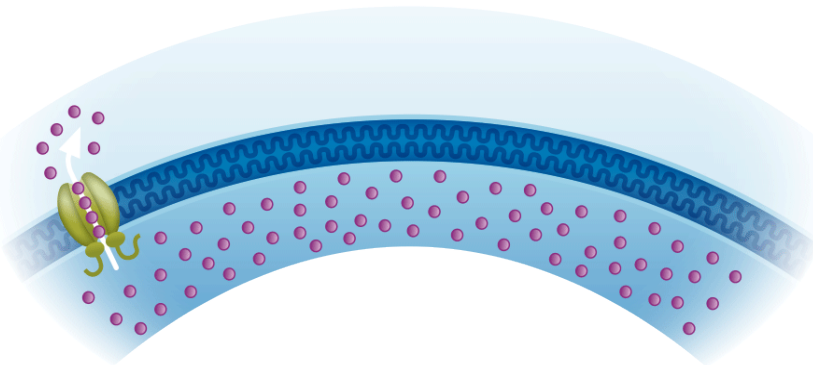
Nombre de canaux CFTR sur la surface de la cellule apicale

Probabilité de l'ouverture du canal

Conduction du canal

Mutations qui réduisent la **QUANTITÉ** de protéines CFTR fonctionnelles qui atteignent la surface de la cellule apicale

Mutations qui altèrent le **FONCTIONNEMENT** des protéines CFTR sur la surface de la cellule apicale

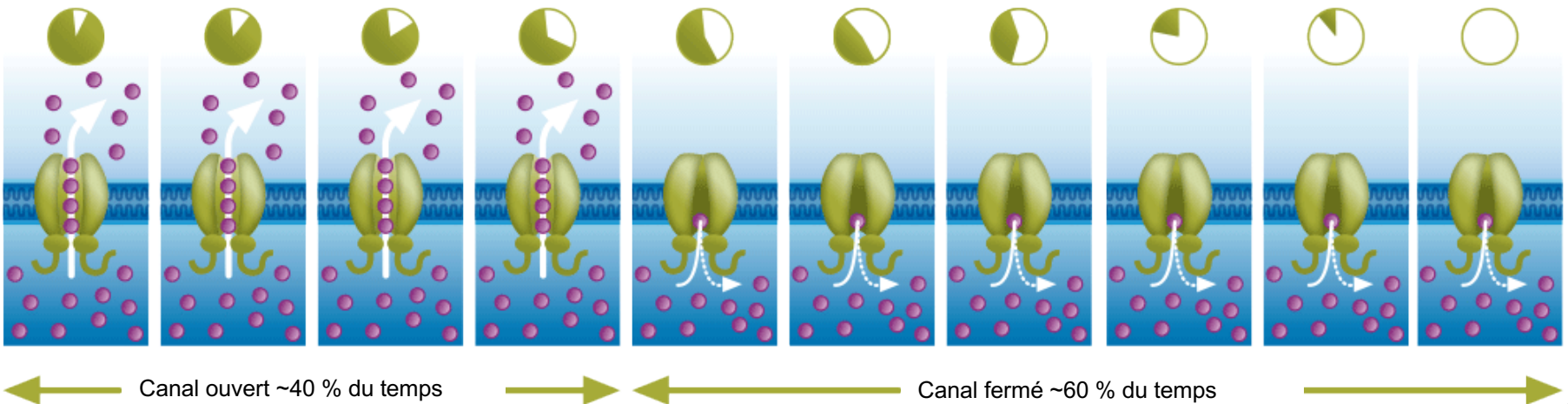


# Physiologie du canal CFTR

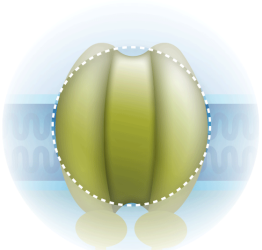
## Probabilité de l'ouverture et conduction du canal

La probabilité d'ouverture des canaux CFTR normaux est de ~40 %<sup>1</sup>

État d'un canal au fil du temps



### Conduction du canal



Débit du passage des ions chlorure à travers les canaux ouverts<sup>2</sup>

1. YU, H. et coll. *J Cyst Fibros*, 2012;11:237-245; 2. WANG, W. et P. Linsdell. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012;1818:851-860.

# Nomenclature des mutations

## Traditionnelles<sup>1</sup>

- Évolution avant les recommandations de nomenclature des mutations
- Emplacement imprécis de la mutation (acides aminés vs nucléotides)
- Descriptif plutôt que standardisé

## ADNc<sup>1</sup>

- Nomenclature standardisée selon la référence d'ADN codant utilisée
- Emplacement précis et changement au niveau nucléotidique
- c./numéro du nucléotide/ nucléotides de type sauvage/> (changement indiqué)/nucléotide mutant

### Exemple de gène *CFTR*

*R117H* = changement de l'arginine (R) pour l'histidine (H) à l'acide aminé 117

### Exemple de gène *CFTR*

*R117H* se traduit en c.350G>A, ce qui indique un changement de la guanine pour l'adénine au nucléotide 350 de la séquence d'ADN codant

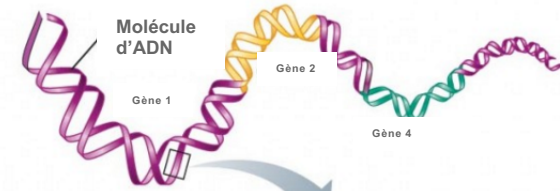
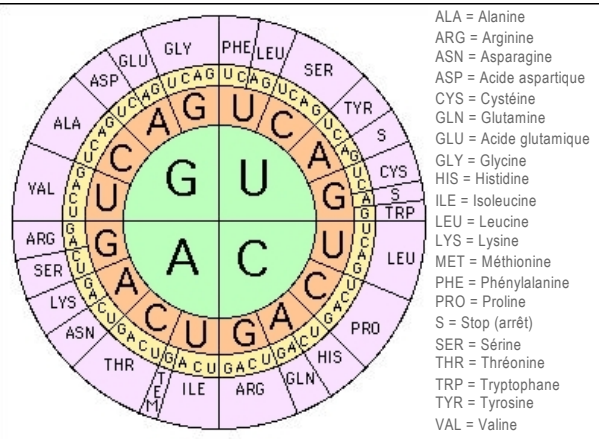
### Autres termes et symboles<sup>1-2</sup>

Délétion del  
Insertion ins  
Substitution >  
Duplication dup  
Codon d'arrêt (ou codon stop) X

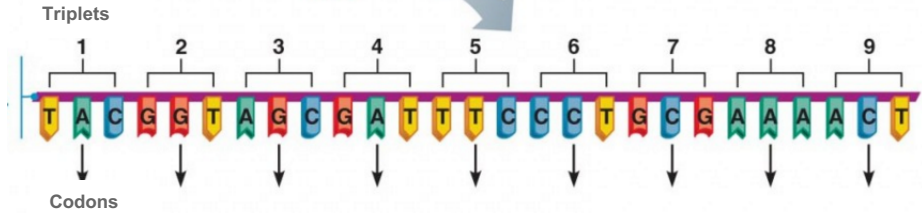
# De l'ADN à l'ARN et au polypeptide

## Bases<sup>1</sup>

**A = Adénine**  
**T = Thymine (ADN seulement)**  
**C = Cytosine**  
**G = Guanine**  
**U = Uracile (ARN seulement)**



**ADN : Séquence de base de l'ADN (triplets) des codes du gène pour la synthèse d'une chaîne de polypeptides particulière.**



**ARNm : Séquence de base (codons) de l'ARNm transcrit.**

**ARNt : Les séquences de base consécutives d'anticodons d'ARNt reconnaissent les codons d'ARNm qui appellent les acides aminés qu'ils transportent.**

**Polypeptide : Séquence d'acides aminés de la chaîne de polypeptides.**

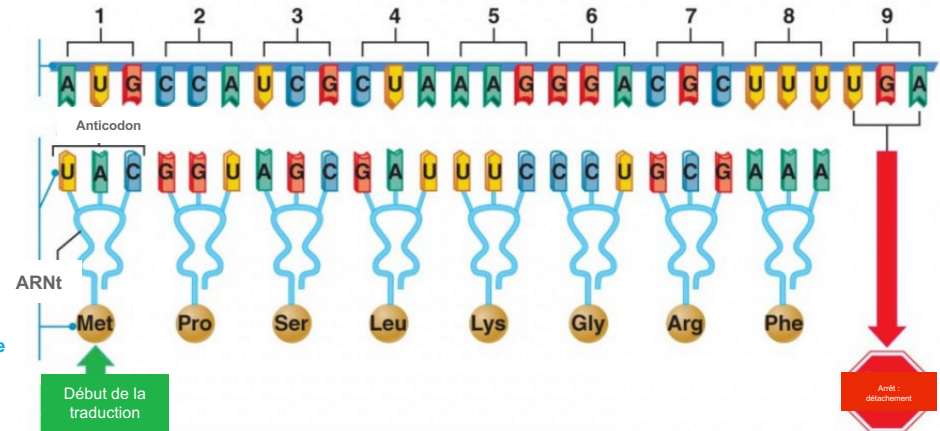


Image tirée de Pearson Education, Inc 2013.

© 2013 Pearson Education, Inc.

Image tirée du site à l'adresse <http://www2.sluh.org/bioweb/bi100/tutorials/thegeneticcode.htm>.

1. <http://www.genome.gov/glossary/index.cfm?id=2> Consulté en avril 2020

# Types de mutations

Type de mutation	Définition	Illustration	Exemple de gène <i>CFTR</i>
<b>Faux-sens<sup>1-2</sup></b>	Changement dans l'ADN qui entraîne la substitution d'un acide aminé par un autre.	<p>Bases d'ADN ← C A T C A T C A T C A T C A T C A T →</p> <p>His His His His His His His</p> <p>Acide aminé</p> <p>Remplacement d'un seul nucléotide</p> <p>← C A T C A T C A T C C T C A T C A T C A T →</p> <p>His His His Pro His His His</p>	<p><i>G551D</i> (c.1652G&gt;A)</p> <p><i>R117H</i> (c.350G&gt;A)</p>
<b>Non-sens<sup>1-2</sup></b>	Changement dans l'ADN qui entraîne un codon d'arrêt prématuré, puis une protéine tronquée qui pourrait ne pas fonctionner adéquatement ou ne pas fonctionner du tout.	<p>Bases d'ADN ← C A G C A G C A G C A G C A G C A G C A G →</p> <p>Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln</p> <p>Acide aminé</p> <p>Remplacement d'un seul nucléotide</p> <p>← C A G C A G C A G T A G C A G C A G C A G →</p> <p>Gln Gln Gln Arrêt</p>	<p><i>G542X</i> (c.1524G&gt;T)</p>

Images adaptées de « Genetics Home Reference », <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/possiblemutations>

# Types de mutations

Type de mutation	Définition	Illustration	Exemple de gène <i>CFTR</i>
<b>Mutation déphasante</b> <sup>1-3</sup>	Insertion ou délétion d'un ou de plusieurs nucléotides qui changent le cadre de lecture.		<i>1460delAT</i> (c.1330_1331delAT)
<b>Mutation d'épissage</b> <sup>2-3</sup>	Mutation qui altère ou abolit la séquence spécifique qui dénote le site où l'épissage d'un intron a lieu.		<i>1811+1.6kbA-&gt;G</i> (c.1679+1.6kbA>G)

Images adaptées de « Genetics Home Reference », <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/possiblemutations>

1. « Genetics Home Reference », <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/possiblemutations>, Consulté en avril 2020. 2. [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org), Consulté en avril 2020. 3. <http://www.genet.sickkids.on.ca/>, Consulté en avril 2020



# Classification des anomalies liées aux mutations du gène *CFTR*

## Aperçu

Normal	1	2	3	4	5	6
<p>Protéine CFTR à l'état naissant</p> <p>Protéine CFTR mature fonctionnelle</p> <p>ARN pleine longueur du gène <i>CFTR</i></p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Absence de protéine CFTR fonctionnelle</p> <p>Absence de protéine CFTR à l'état naissant</p> <p>ARN instable tronqué</p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Absence de protéine CFTR fonctionnelle</p> <p>Destruction par les protéases des protéines CFTR mal repliées</p> <p>ARN pleine longueur du gène <i>CFTR</i></p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Anomalie de régulation du canal</p> <p>Protéine CFTR à l'état naissant</p> <p>ARN pleine longueur du gène <i>CFTR</i></p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Canal CFTR défectueux</p> <p>Protéine CFTR à l'état naissant</p> <p>ARN pleine longueur du gène <i>CFTR</i></p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Peu de protéines CFTR fonctionnelles</p> <p>Peu de protéines CFTR à l'état naissant</p> <p>ARN correct / ARN incorrect</p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>	<p>Réduction de la stabilité des protéines CFTR sur la membrane</p> <p>Protéine CFTR à l'état naissant</p> <p>ARN pleine longueur du gène <i>CFTR</i></p> <p>ADN du gène <i>CFTR</i></p>
<b>Anomalie de la protéine CFTR</b>	<b>Anomalie de synthèse</b>	<b>Anomalie de maturation</b>	<b>Anomalie d'activation</b>	<b>Anomalie de conduction</b>	<b>Anomalie d'épissage</b>	<b>Anomalie de stabilité à la surface</b>
<b>Type de mutation</b>	Mutation non-sens, mutation déphasante, épissage canonique	Mutation faux-sens, Délétion d'acide aminé	Mutation faux-sens, Changement d'acide aminé	Mutation faux-sens, Changement d'acide aminé	Mutation faux-sens, mutation d'épissage	Mutation faux-sens, changement d'acide aminé
<b>Conséquence fonctionnelle</b>	Absence de protéines fonctionnelles	La protéine mal repliée n'arrive pas à atteindre la membrane de la cellule ou est présente en très petite quantité.	Réduction ou absence d'ouverture des canaux CFTR.	Altération du passage des ions à travers les canaux CFTR.	Réduction de la synthèse de la protéine donnant lieu à une réduction du nombre de protéines qui atteint la membrane de la cellule apicale.	Réduction de la stabilité des protéines donnant lieu à une réduction du nombre de protéines qui atteint la membrane de la cellule apicale.
<b>Exemple de mutations</b>	<i>G542X, W1282X, 621+1G→T</i>	<i>F508del, N1303K, I507del</i>	<i>G551D, S549N, S1251N, F508del, R117H</i>	<i>R117H, R347P, R334W</i>	<i>2789+5G→A, 3849+10kbC→T</i>	<i>4326delTC, Q1412X, 4279insA</i>

Une seule mutation du gène *CFTR* peut entraîner plusieurs anomalies de la protéine CFTR. Chaque anomalie est associée à un continuum de gravité qui, lui, est associé à un éventail de conséquences sur l'activité globale de la protéine CFTR.

1. Adapté de : BOYLE, M. P. et K. DE BOECK. *Lancet Respir Med*, 2013;1:158-163. 2. BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med*, 2013;1:158-163; ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005;352:1992-2001.



# Effets moléculaires des mutations du gène *CFTR*

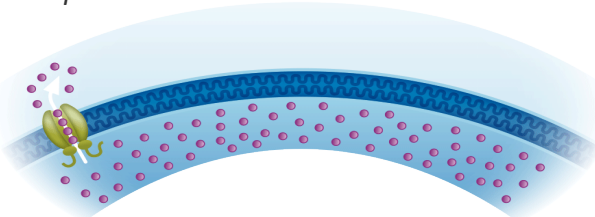
Une seule mutation du gène *CFTR* peut entraîner plusieurs anomalies de la protéine CFTR

Chaque anomalie est associée à un continuum de gravité qui, lui, est associé à un éventail de conséquences sur l'activité globale de la protéine CFTR

## Quantité de protéine CFTR

### Quantité restreinte ou nulle de protéine CFTR

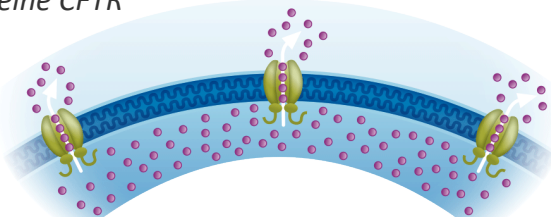
à la surface de la cellule, entraînant une activité réduite ou nulle de la protéine CFTR



Cause : anomalie de la synthèse ou altération de la maturation

### Quantité restreinte de protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité résiduelle de la protéine CFTR

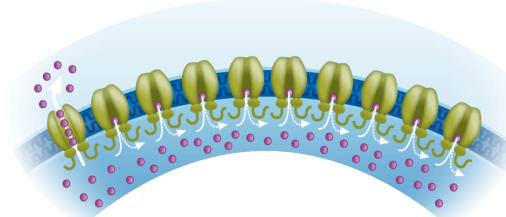


Cause : altération de la synthèse

## Fonctionnement de la protéine CFTR

### Fonctionnement réduit ou nul de la protéine CFTR

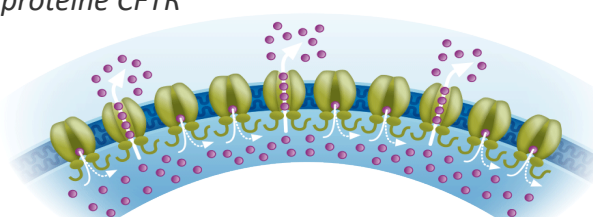
à la surface de la cellule, entraînant une activité réduite ou nulle de la protéine CFTR



Cause : réduction très importante de l'ouverture ou de la conduction du canal

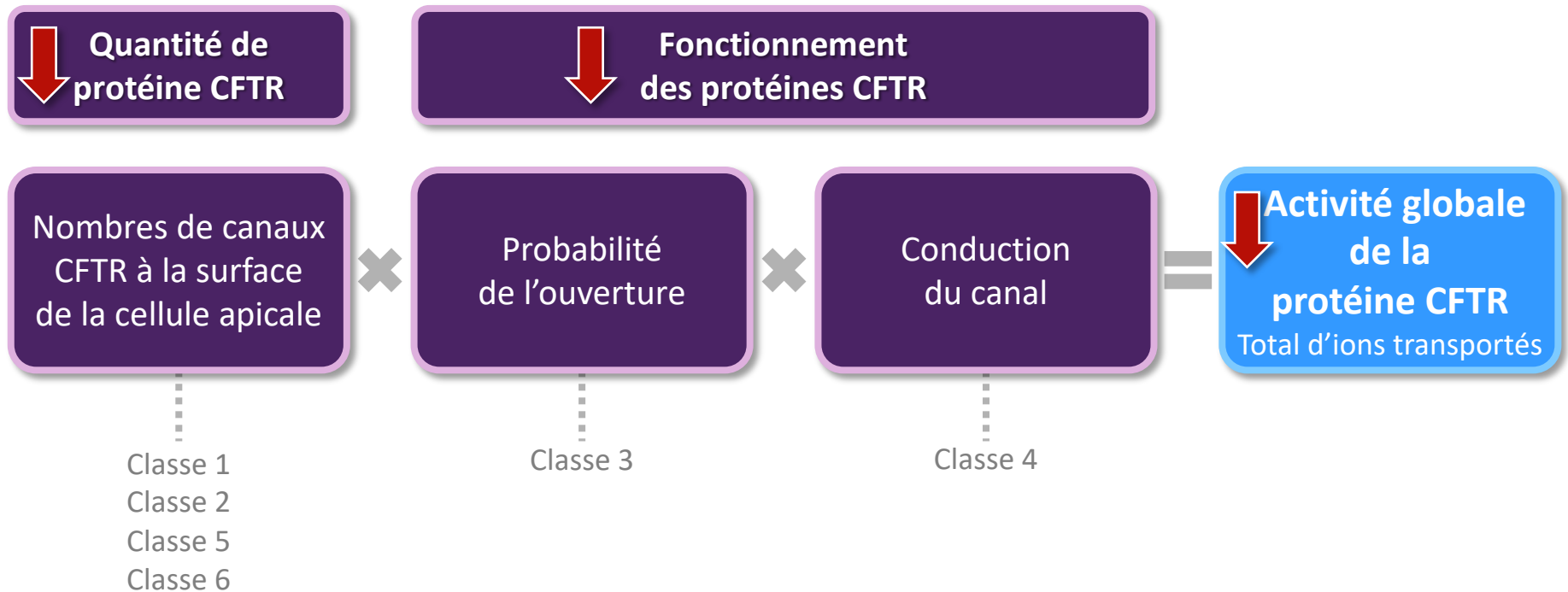
### Fonctionnement modéré de la protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité résiduelle de la protéine CFTR



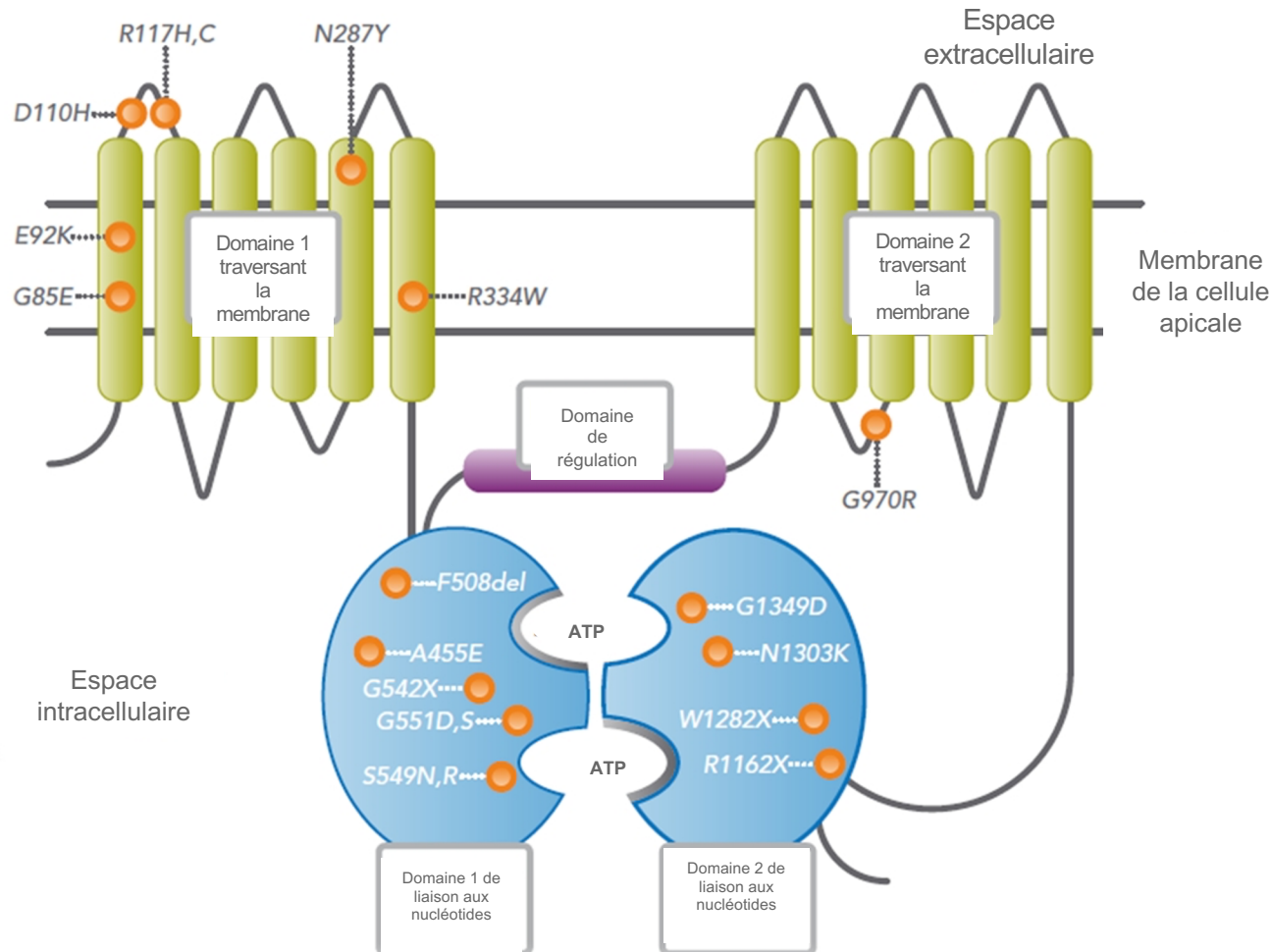
Cause : réduction modérée de l'ouverture ou de la conduction du canal

# Mutations modifiant la quantité et altérant le fonctionnement des protéines CFTR, puis modifiant leur activité globale



Une seule mutation peut entraîner plusieurs anomalies.  
Les mutations sont classées selon l'anomalie principale qu'elles causent.

# Site des divers changements d'acides aminés causés par les mutations du gène *CFTR* dans les protéines CFTR



# Génotype et phénotype clinique du gène *CFTR*

# Anomalies causées par la mutation du gène *CFTR*

## ~2 000 mutations du gène *CFTR* ont été identifiées

cftr2.org est un site Web qui s'adresse au grand public et qui contient une base de données sur ~88 000 personnes atteintes de FK<sup>1, 2</sup>.

- Données sur ~276 des mutations du gène *CFTR* les plus courantes
- Données déclarées sur la fonction pulmonaire, les taux de chlorure dans la sueur et d'autres données
- 127 mutations du gène *CFTR* ont été reconnues comme causes de la FK

**CFTR** Clinical and Functional Translation of CFTR  
**JOHNS HOPKINS** MEDICINE  
**CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION** ADDING TOMORROWS

**Summary:** F508del is seen in 64868 patients in our worldwide CF database. Based on our clinical evaluation, this is a mutation that would cause CF. Based on the patients we have reviewed, this mutation is associated with pancreatic insufficient CF.

**Clinical Characteristics**  
 Patients with this mutation in the CFTR2 database have the following clinical characteristics:  
 Please select a patient group from the list below  
 ● Average of 33867 patients carrying mutation F508del and mutation F508del  
 ● Average of 49480 patients carrying mutation F508del and an ACMG mutation  
 ● Average of 49464 patients carrying mutation F508del and a pancreatic insufficient mutation  
 ● Average of 64868 patients carrying mutation F508del

The drug combination of ivacaftor and lumacaftor (Orkambi) has been approved by the FDA for patients with CF who are 12 years and older with two copies of this mutation. For more information, visit [Orkambi](#).

**CF-causing mutation** → **Mutation of varying clinical consequence**

The information displayed below shows how we came to this decision.

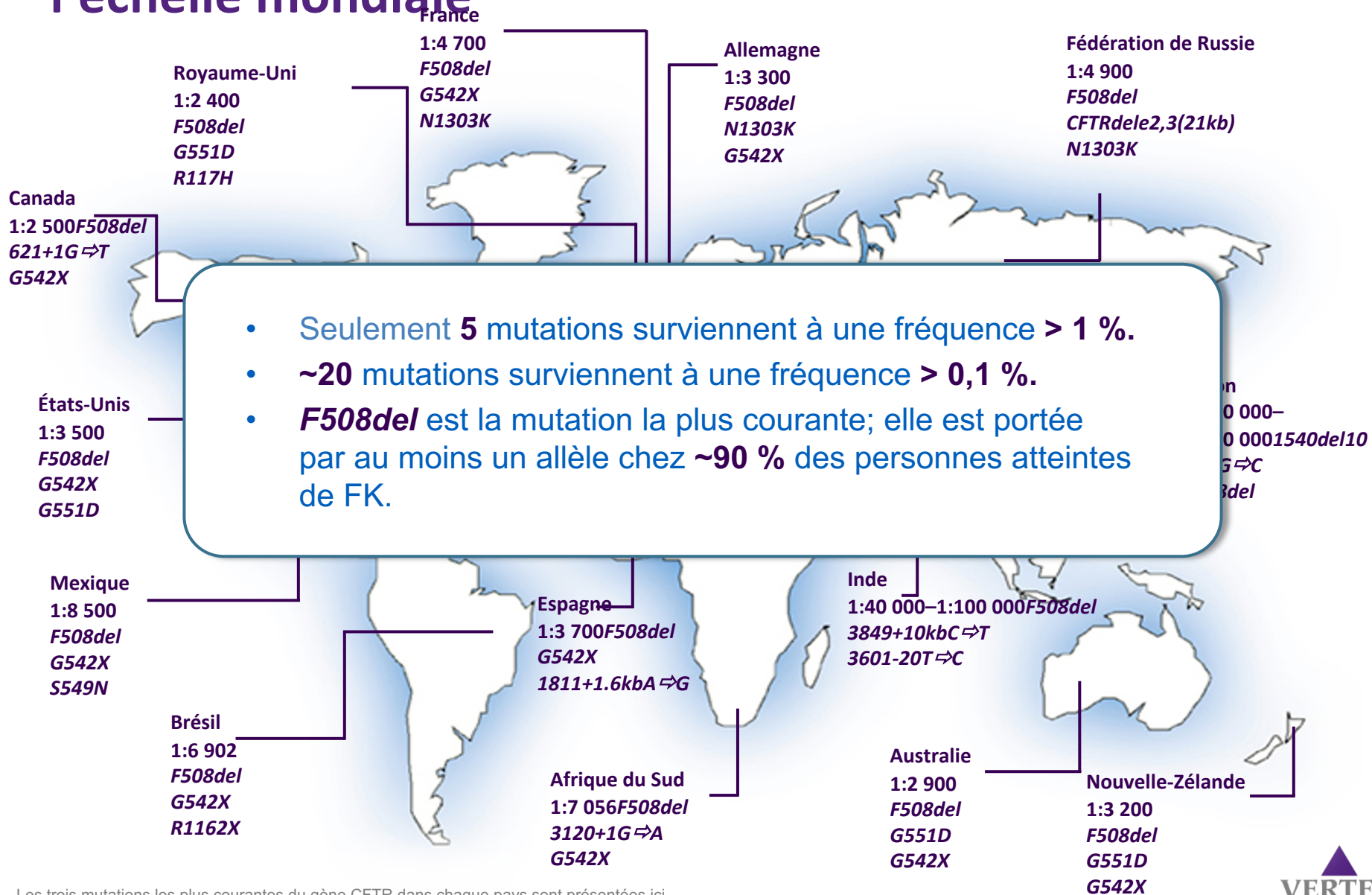
CLINICAL FEATURE (RANGE IN INDIVIDUALS WITHOUT CF)	AVERAGE OF ALL PATIENTS WITH MUTATION F508DEL	AVERAGE OF ALL PATIENTS
Sweat Chloride <sup>CF</sup> (non-CF is less than 40mEq/L in children and older, less than 20mEq/L in infants)	98	96
Lung Function (expressed as % predicted) (80% - 120% predicted)		
Pancreatic Insufficiency <sup>CF</sup> (less than 1% of non-CF expected to be PI)	88 %	85 %
Pseudomonas <sup>CF</sup> (less than 1% of non-CF expected to have Pseudomonas)	56 %	55 %
Average Age	19	20

**LEGEND (age group)**  
 ■ < 10  
 ■ 10 - 20  
 ■ > 20  
 ▲ not enough data

CONTACT US | PRIVACY POLICY | LEGAL TERMS & CONDITIONS



# Diversité sur le plan de la mutation du gène *CFTR* à l'échelle mondiale



Les trois mutations les plus courantes du gène *CFTR* dans chaque pays sont présentées ici.

# Génotype et phénotype

## Aperçu

Le génotype du gène *CFTR* peut être associé à un phénotype clinique<sup>1, 2</sup>.

- Fournit de l'information qui permet de prévoir les résultats cliniques au niveau de la population.
- L'état pancréatique est fortement corrélé au génotype, mais la corrélation est moins forte avec la fonction pulmonaire et les autres organes<sup>1-3</sup>.

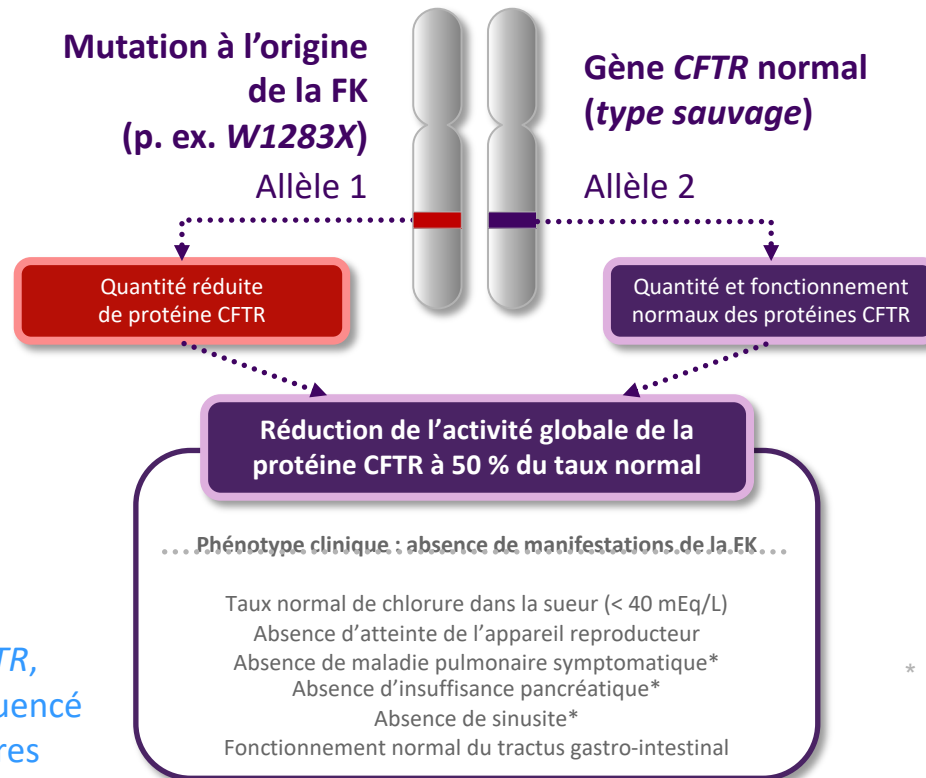
De nombreux autres facteurs jouent un rôle dans l'état clinique du patient.

- Des facteurs non génétiques (p. ex. environnementaux) sont connus pour contribuer à l'évolution de la maladie<sup>1, 4</sup>.
- Des gènes autres que le gène *CFTR* agissent eux aussi sur la fonction pulmonaire et l'évolution de la maladie<sup>5</sup>.
  - Gènes modificateurs

# Génotype et phénotype

Des porteurs du gène *CFTR* (p. ex. mutation *W1282X/CFTR* type *sauvage*) ont un phénotype normal.

Un taux d'activité globale de la protéine CFTR correspondant à **aussi peu que 50 %** de l'activité normale peut être associé à l'absence d'un phénotype de FK.



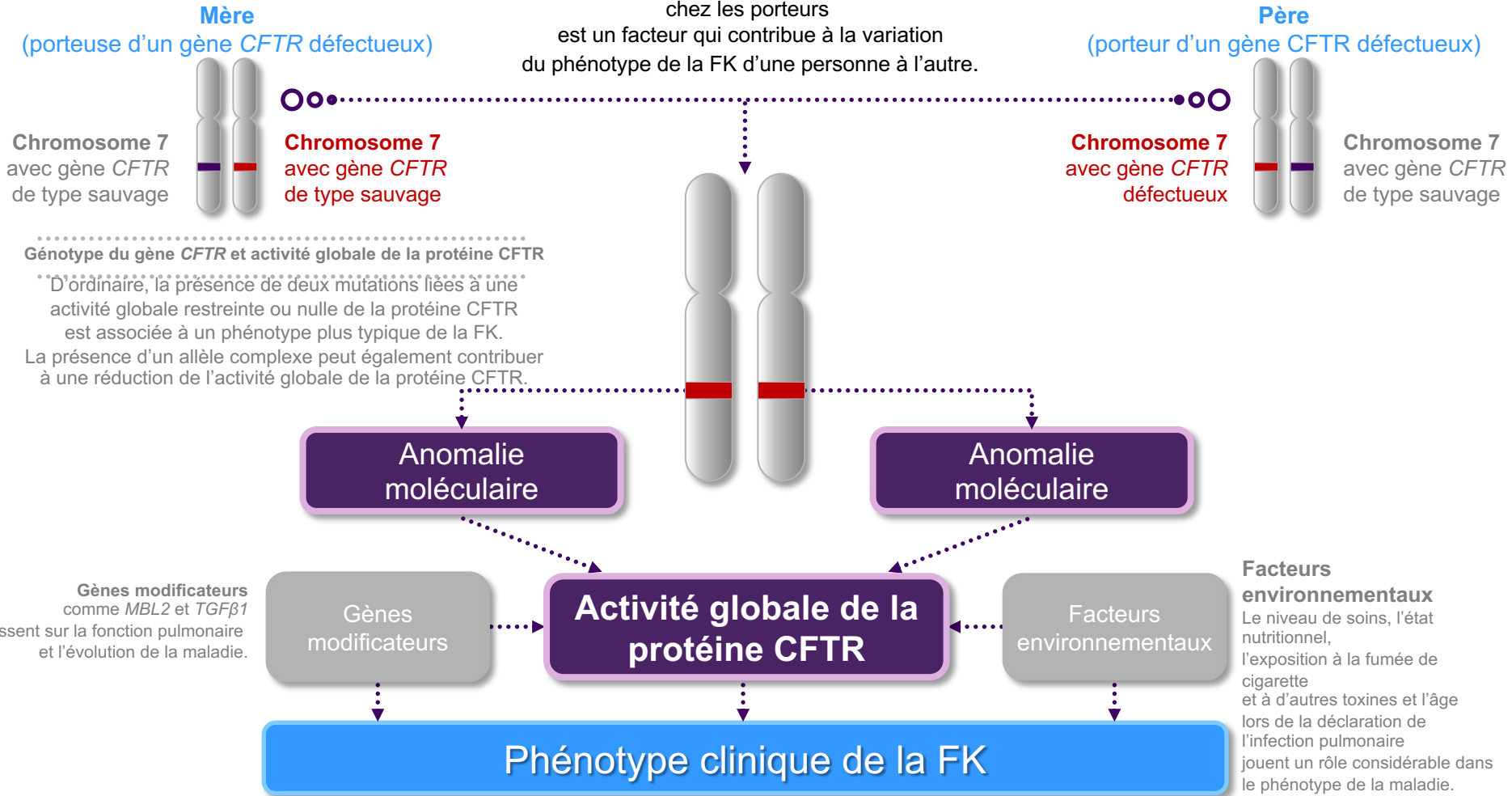
Comme le génotype du gène *CFTR*, le phénotype est également influencé par des gènes modificateurs autres que le gène *CFTR* et des facteurs environnementaux.

\* Les porteurs de mutations du gène *CFTR* peuvent présenter un risque accru de pancréatite, de sinusite ou de bronchectasie.

# Génotype et phénotype

Les mutations à l'origine de la FK qui sont portées par les deux allèles donnent lieu à un phénotype de la FK.  
Le génotype du gène *CFTR* des deux allèles est un déterminant de l'activité globale de la protéine *CFTR*.

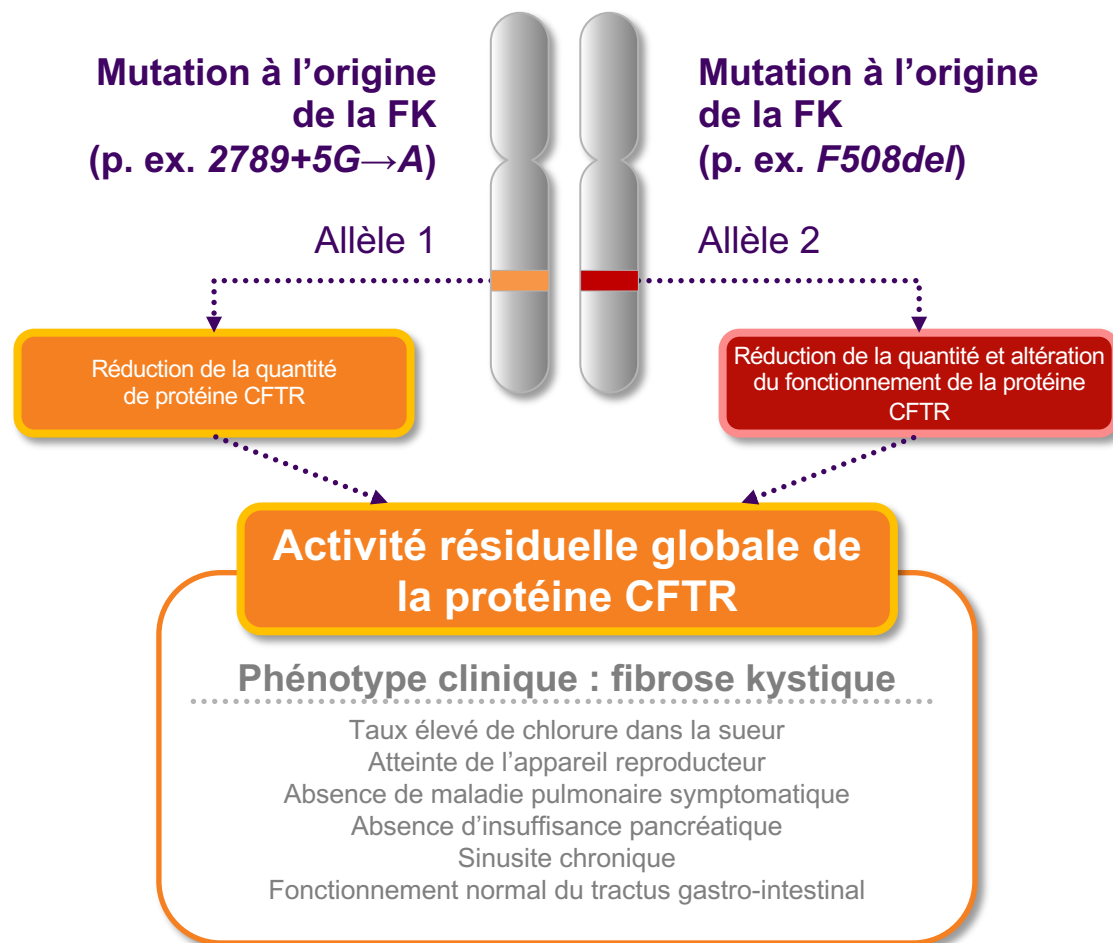
L'activité globale de la protéine *CFTR* qui est inférieure à celle observée chez les porteurs est un facteur qui contribue à la variation du phénotype de la FK d'une personne à l'autre.



BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med*, 2013;1:158-163; GRIESENBACH, U. et coll. *Thorax*, 1999;54(suppl. 2):S19-23; ZIELENSKI, J. *Respiration*, 2000;67:117-133; CUTTING, G. R. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2005;6:237-260; DAVIS, P. B. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173:475-482; WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*, 2007;56:1153-1163; CASTELLANI, C. et coll. *J Cyst Fibros*, 2008;7:179-196.

# Personne atteinte de FK

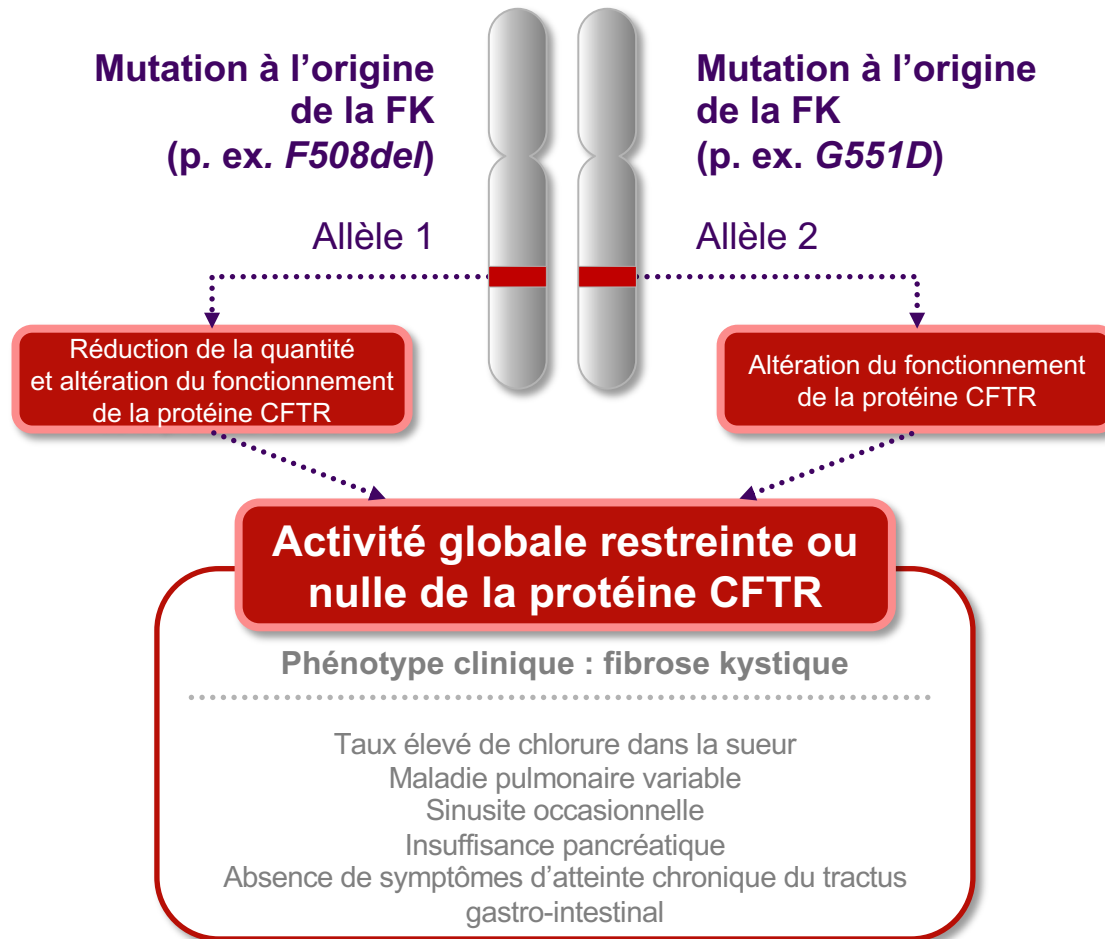
Exemple de génotype :  $2798+5G \rightarrow A / F508del$



Comme le génotype du gène *CFTR*, le phénotype est lui aussi influencé par des gènes modificateurs autres que le gène *CFTR* et des facteurs environnementaux.

# Personne atteinte de FK

Exemple de génotype : *F508del/G551D*

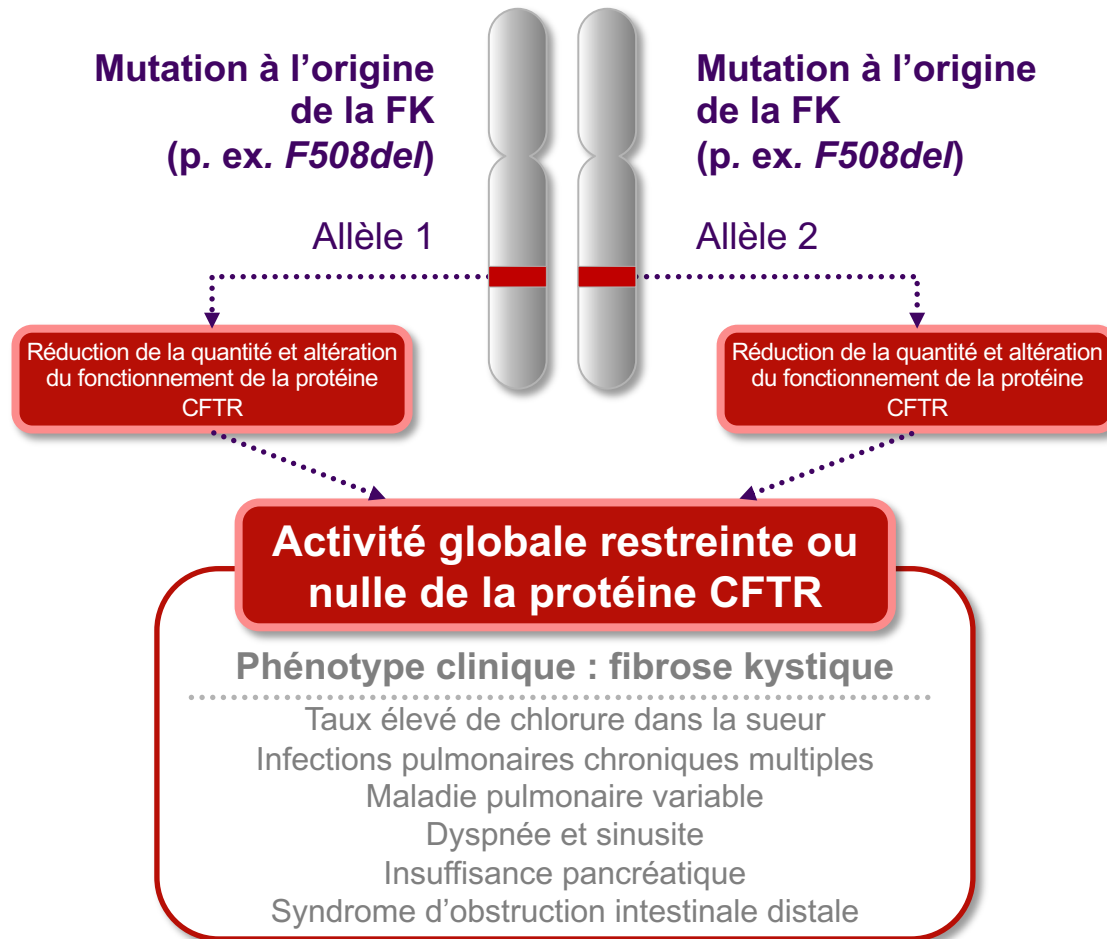


Comme le génotype du gène *CFTR*, le phénotype est lui aussi influencé par des gènes modificateurs autres que des gènes *CFTR* et des facteurs environnementaux.



# Personne atteinte de FK

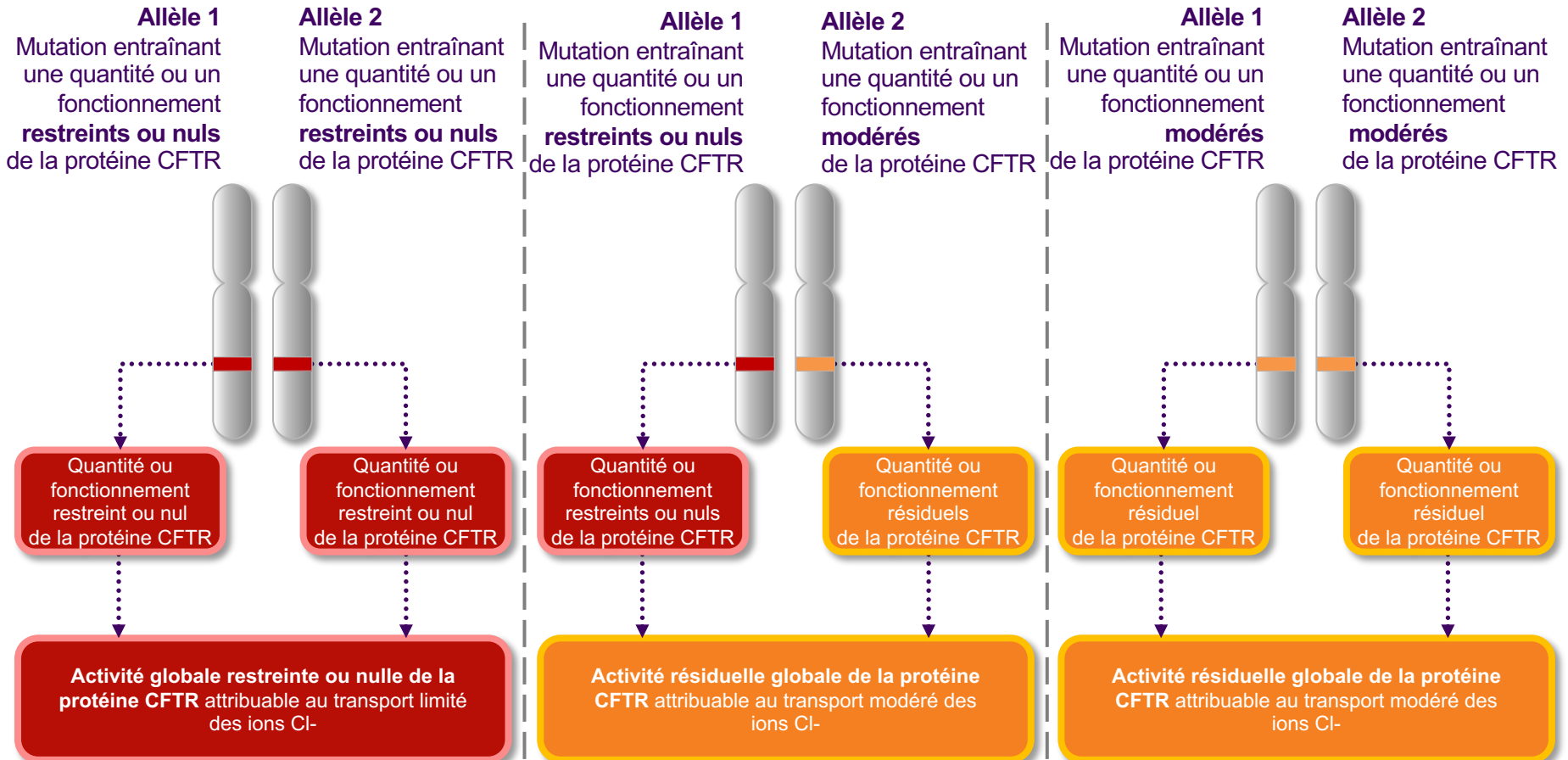
Exemple de génotype : *F508del/F508del*



Comme le génotype du gène *CFTR*, le phénotype est lui aussi influencé par des gènes modificateurs autres que des gènes *CFTR* et des facteurs environnementaux.

# Génotype et phénotype

## Génotype des deux allèles du gène *CFTR*



Un éventail de phénotypes est associé à chaque mutation du gène *CFTR*. Bien que des corrélations puissent être établies, il est très difficile de prédire comment la maladie de chaque personne atteinte de FK évoluera.

# Génotype et phénotype

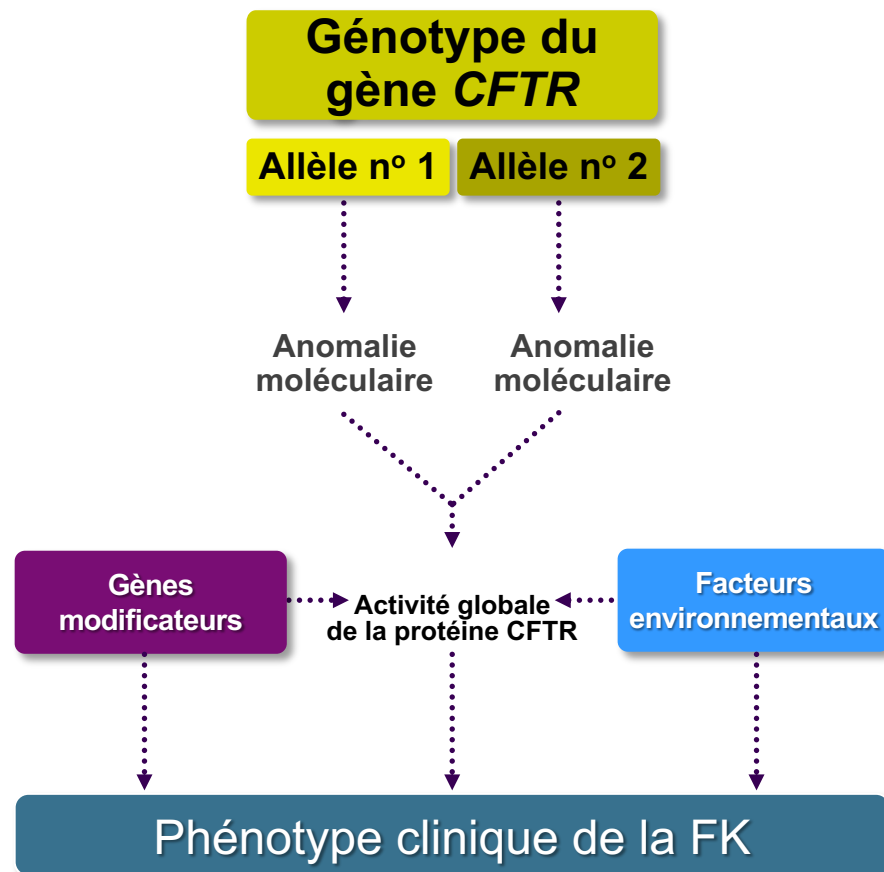
De nombreux autres facteurs jouent un rôle dans l'état clinique du patient.

## Gènes modificateurs

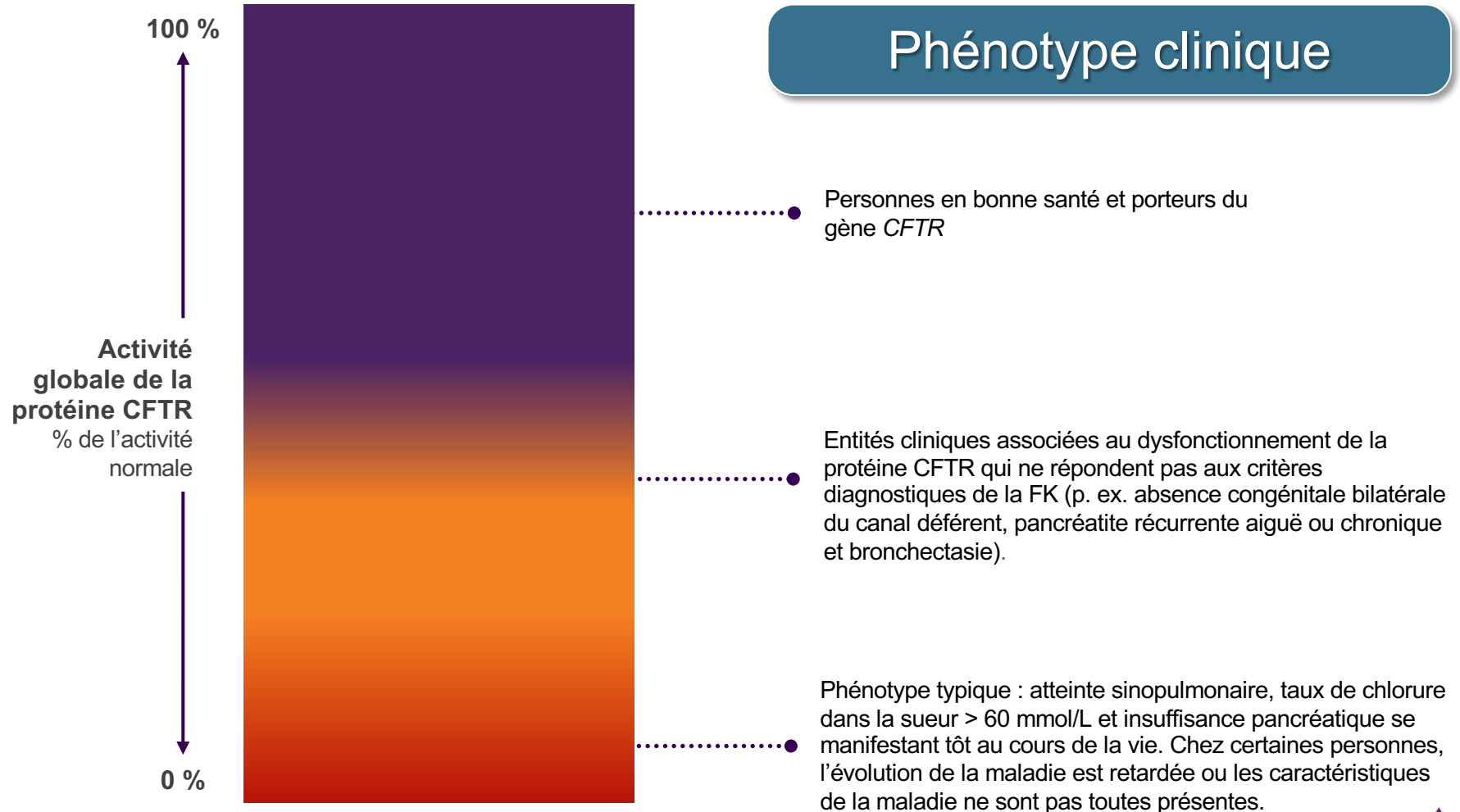
Les gènes modificateurs, comme *MBL2* et *TGF $\beta$ 1*, ont une incidence sur la fonction pulmonaire et l'évolution de la maladie

## Facteurs environnementaux

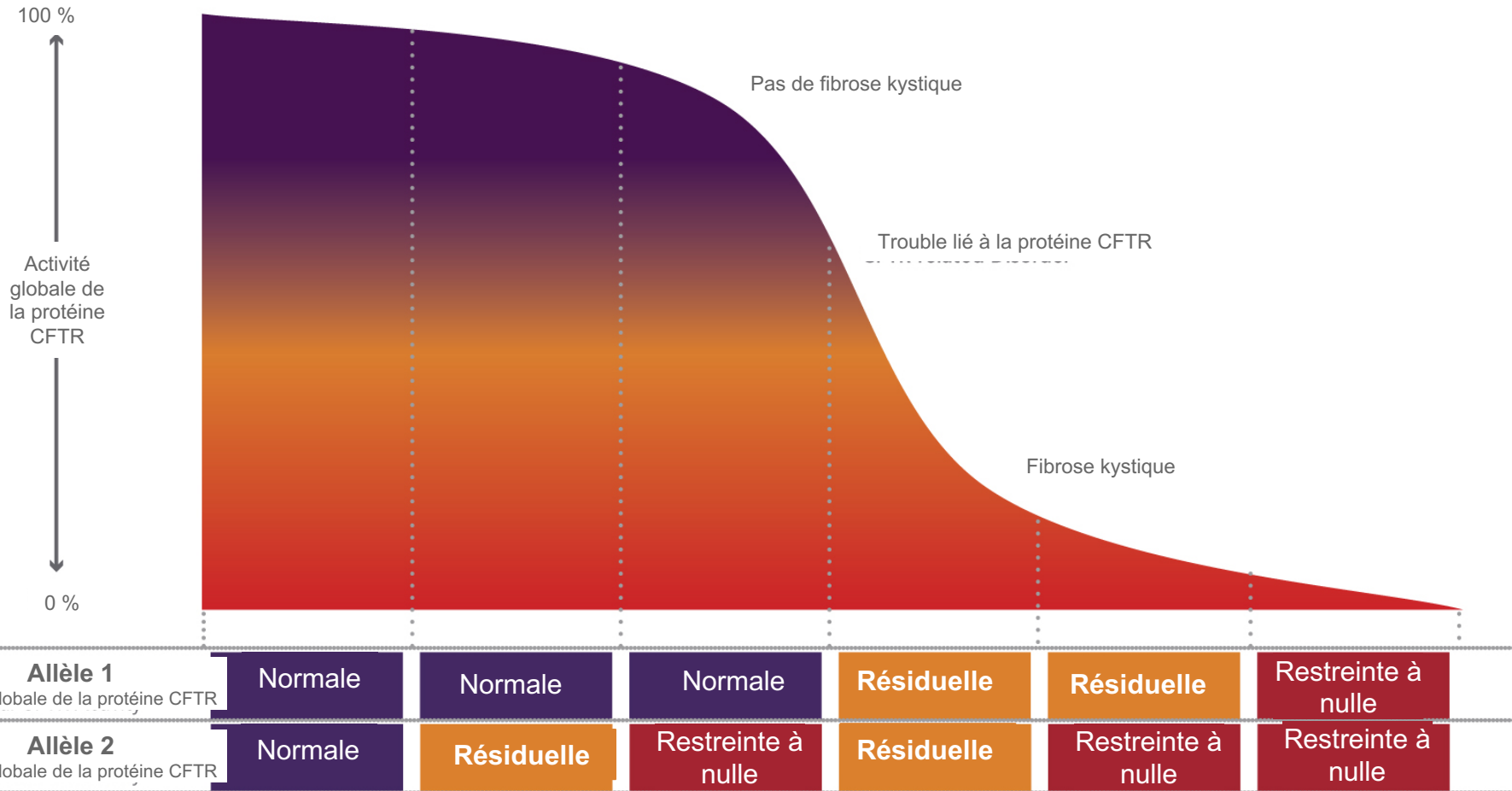
Le niveau de soins, l'état nutritionnel, l'exposition à la fumée de cigarette et à d'autres toxines et l'âge lors de la déclaration de l'infection pulmonaire jouent un rôle considérable dans le phénotype de la maladie.



# L'activité globale de la protéine CFTR, qui est déterminée par le génotype, joue un rôle dans le phénotype clinique de la FK



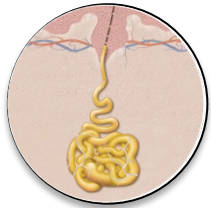
# Le génotype du gène *CFTR* des deux allèles est un déterminant de l'activité globale de la protéine CFTR qui influe sur le phénotype de la FK



Adapté de ZIELENSKI, J. *Respiration*, 2000;67:117-133.

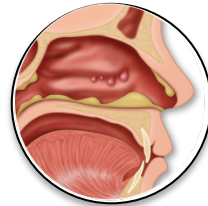


# La sensibilité à la réduction de l'activité globale de la protéine CFTR influe sur la gravité de l'atteinte des organes, des systèmes ou des appareils



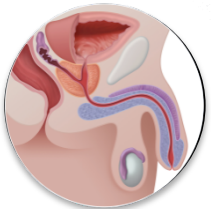
## Glandes sudoripares

Taux de chlorure dans la sueur compris entre  $< 40$  mmol/L et  $\geq 90$  mmol/L



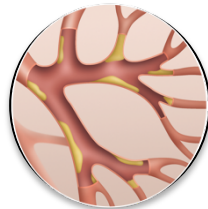
## Sinus

De l'opacification des sinus à la sinusite réfractaire



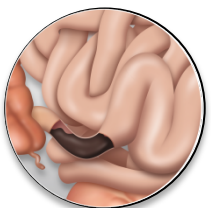
## Appareil reproducteur

Chez les hommes, de l'oligospermie à l'absence congénitale bilatérale du canal déférent et à l'infertilité



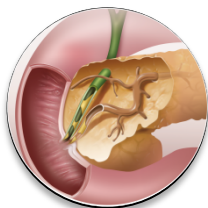
## Poumons

Du trappage et de l'atélectasie à la bronchiectasie, à l'obstruction par le mucus, aux infections bactériennes et fongiques, aux kystes bronchiques, au pneumothorax et à la maladie pulmonaire en phase terminale



## Appareil gastro-intestinal

Iléus méconial, syndrome d'obstruction intestinale distale, hépatopathie et cirrhose



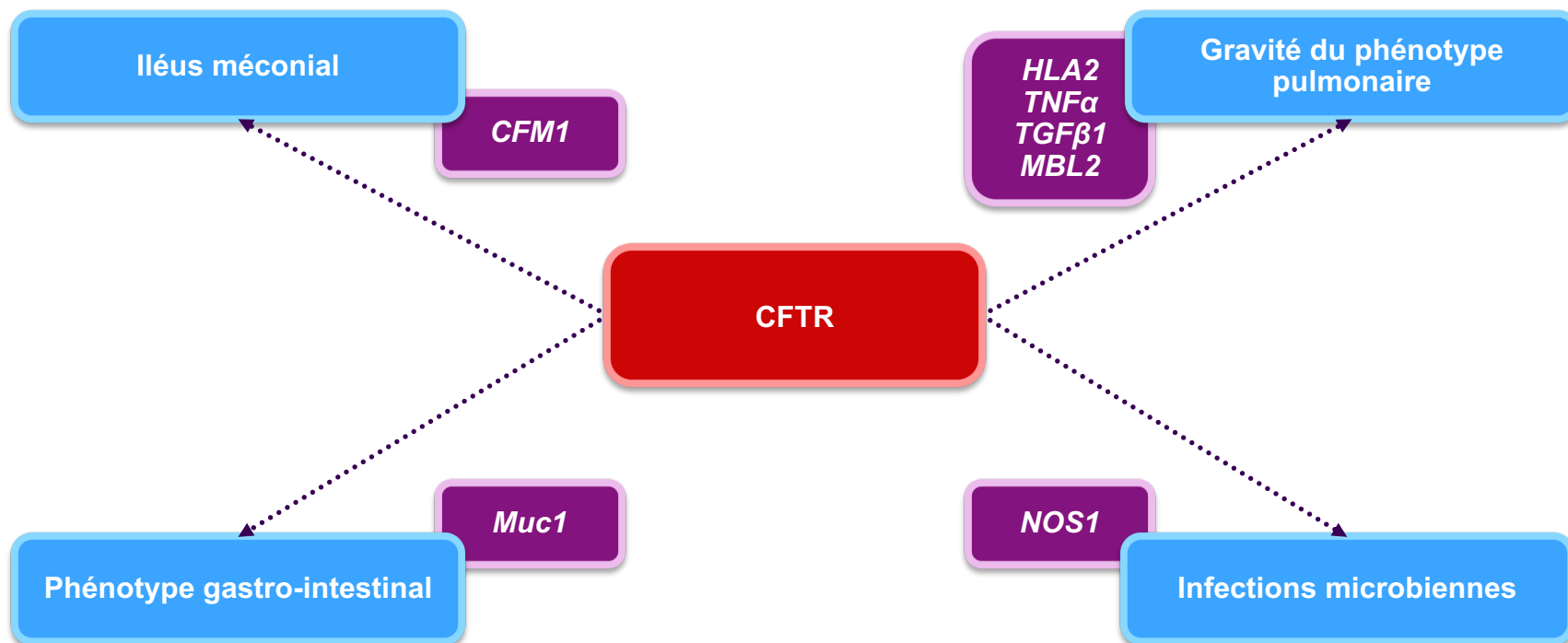
## Pancréas

Du fonctionnement adéquat du pancréas avec pancréatite à l'insuffisance pancréatique et au diabète associé à la FK

# Génotype et phénotype

## Rôle des gènes modificateurs

La variation des gènes non-*CFTR*, ou gènes modificateurs, peut influencer sur la gravité de l'expression de la maladie<sup>1-6</sup>



Adapté de BADANO, J. L. et N. Katsanis. 2002.

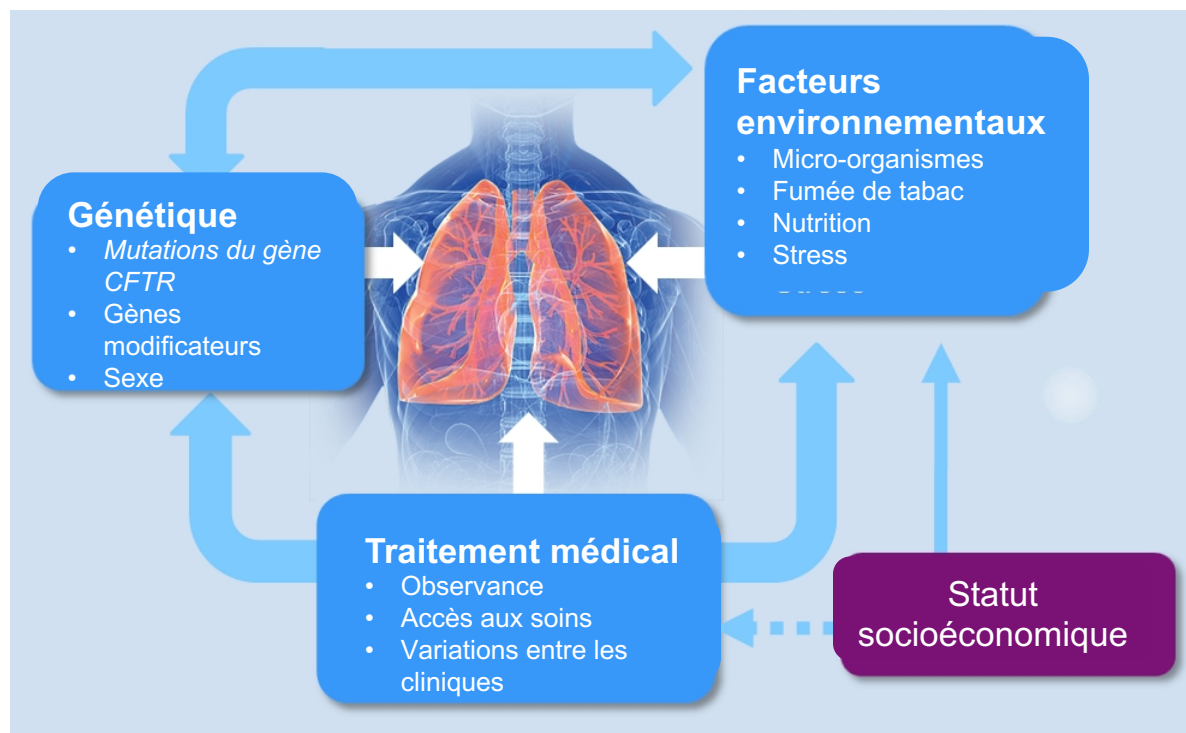
1. CUTTING, G. R. *Ann N Y Acad Sci*, 2010;1214:57-69; 2. DRUMM, M. L. et coll. *Annu Rev Pathol*, 2012;7:267-282; 3. BARTLETT, J. R. *JAMA*, 2009;302:1076-1083; 4. COLLACO, J. M. et coll. *Curr Opin Pulm Med*, 2008;14:559-566. 5. DRUMM, M. L. et coll. *N Engl J Med*, 2005;353:1443-1453; 6. BADANO, J. L. et N. Katsanis. *Nat Rev Genet*, 2002;3:779-789.



# Génotype et phénotype

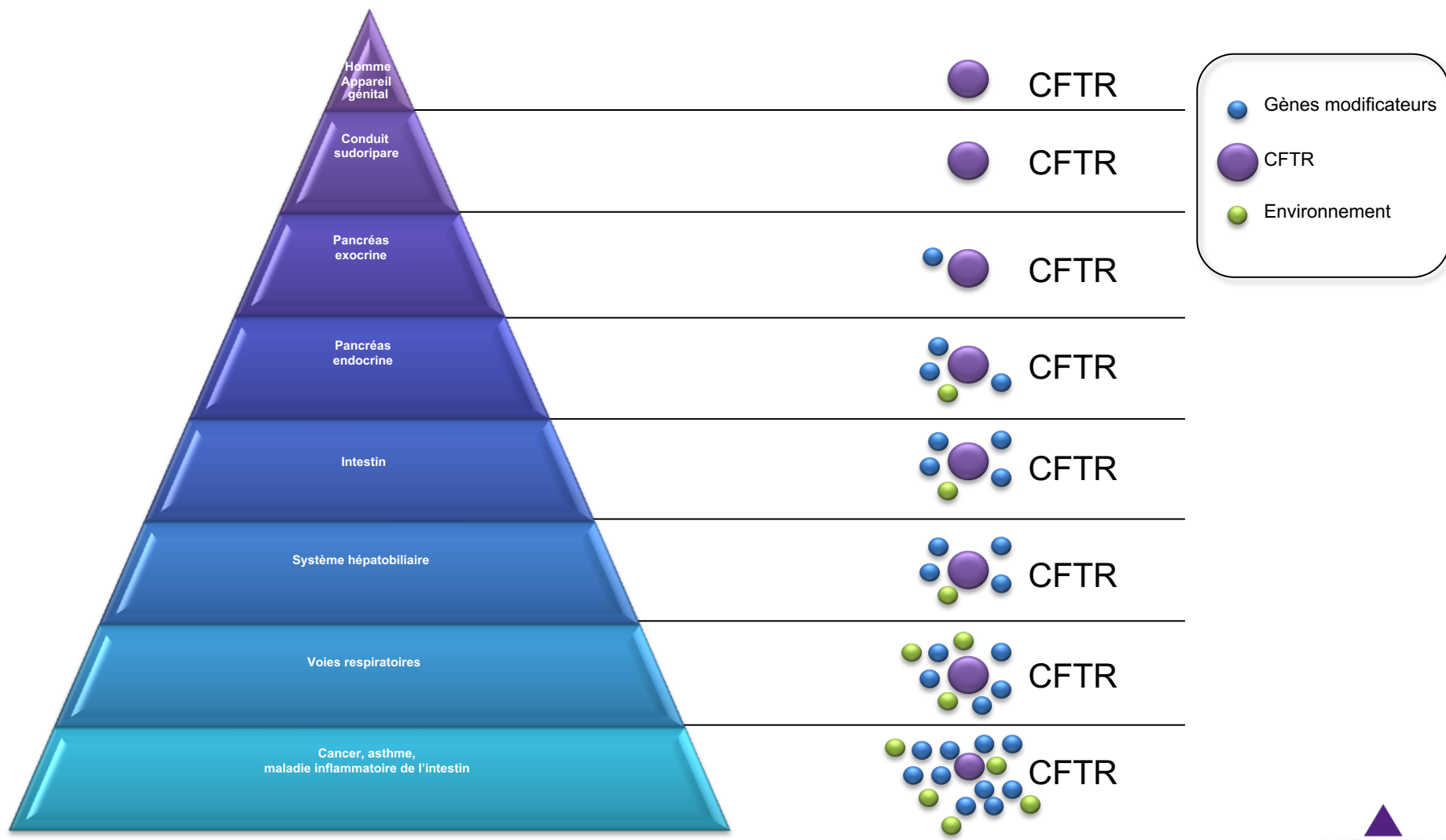
## Rôle de l'environnement

- Les facteurs environnementaux sont une source de variation de la gravité et de l'évolution clinique de la FK.
- Les facteurs environnementaux, dont le traitement et l'observance thérapeutique, ont des interactions complexes avec les déterminants génétiques du phénotype.



# Génotype et phénotype

## Contribution au phénotype de la FK

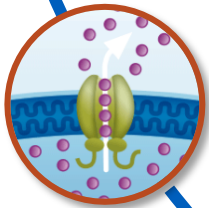


Adapté de BOROWITZ, D. et coll. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005;41:273-285.

# Sommaire



Les mutations du gène *CFTR* peuvent entraîner des anomalies des canaux de protéines CFTR, qui elles sont à l'origine des anomalies associées à la FK<sup>1</sup>.



Les mutations du gène *CFTR* peuvent altérer le transport des ions Cl<sup>-</sup> et d'autres ions (activité globale de la protéine CFTR) à travers les canaux CFTR en agissant sur<sup>1-3</sup> :

La quantité de canaux CFTR à la surface de la cellule et(ou)

Le fonctionnement de la protéine CFTR à titre de canal de transport des ions

La réduction de la quantité et(ou) l'altération du fonctionnement des canaux CFTR entraînent des changements physiopathologiques dans les cellules épithéliales de nombreux organes, systèmes ou appareils<sup>1, 2, 4</sup>.

1. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*, 2007;9:1-10; 2. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005;352:1992-2001. 3. LOMMATZSCH, S. T. et R. Aris. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009;30:531-358; 4. DAVIS, P. B. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173:475-482.

# Questions

Est-ce que toutes les mutations du gène *CFTR* entraînent les mêmes anomalies cellulaires?

- A. Oui
- B. Non

# Questions

Est-ce que toutes les mutations du gène *CFTR* entraînent les mêmes anomalies cellulaires?

A. Oui

B. Non

# Questions

En plus des mutations du gène *CFTR*, quel(s) autre(s) facteur(s) contribuent au phénotype clinique?

- A. Gènes modificateurs
- B. Facteurs environnementaux
- C. Lieu géographique
- D. A+B

# Questions

En plus des mutations du gène *CFTR*, quel(s) autre(s) facteur(s) contribuent au phénotype clinique?

- A. Gènes modificateurs
- B. Facteurs environnementaux
- C. Lieu géographique
- D. A+B



# Questions

Quelle est la mutation la plus courante du gène *CFTR* à l'échelle mondiale?

- A. *1811+1.6kbA->G*
- B. *F508del*
- C. *G551D*
- D. *N1303K*

# Questions

Quelle est la mutation la plus courante du gène *CFTR* à l'échelle mondiale?

A. *1811+1.6kbA->G*

B. *F508del*

C. *G551D*

D. *N1303K*

# Questions

La mutation *F508del* entraîne :

- A. Une réduction de la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule.
- B. Une altération du fonctionnement de la protéine CFTR.
- C. Une augmentation de la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule.
- D. A et B

# Questions

La mutation *F508del* entraîne :

- A. Une réduction de la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule.
- B. Une altération du fonctionnement de la protéine CFTR.
- C. Une augmentation de la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule.
- D. A et B