

Note de presse

Paris, le 8 janvier 1998

Doublecortine : un nouveau gène essentiel au développement du cortex

Un nouveau gène, nommé Doublecortine, exprimé dans le cerveau foetal et impliqué dans certaines malformations du cortex cérébral vient d'être identifié par l'équipe du Dr. Jamel Chelly (Unité 129 INSERM, dirigée par le Pr. Axel Kahn).

Cette découverte devrait permettre de mieux comprendre les processus de développement du cerveau et de fournir un outil de diagnostic prénatal pour les personnes à risque.

Dans les phases précoces du développement embryonnaire, les neurones migrent par vagues successives pour former le cortex cérébral. S'il est bien établi que des troubles dans la migration neuronale sont à l'origine de malformations corticales sévères, on connaît mal les éléments intervenant dans ce phénomène migratoire. L'un d'entre eux pourrait bien être le gène Doublecortine, qui vient d'être identifié par Vincent des Portes et collaborateurs, de l'équipe du Dr. Jamel Chelly (Unité 129 INSERM, Paris, dirigée par le Pr. Axel Kahn). De surcroît, les chercheurs montrent que ce gène est impliqué dans certains types de malformations corticales connues sous le nom de syndrome X-SCLH/LIS.

Le syndrome X-SCLH/LIS a été décrit par des neuropédiatres français, de l'hôpital Saint-Vincent de Paul (Paris) et de Reims.

Il est à l'origine de formes graves d'épilepsies associées à un retard mental et regroupe, en fait, deux types relativement similaires de malformations du cortex cérébral : les hétérotopies laminaires sous-corticales (HLSC) et certaines lissencéphalies.

Si les premières sont plus communément rencontrées chez les filles, les lissencéphalies affectent, elles, principalement les garçons. Les sujets atteints de ce rare syndrome présentent un cortex anormalement constitué.

La transmission exclusive par les mères à leurs enfants et la gravité des formes affectant les garçons suggéraient une transmission génétique dominante liée au sexe.

Les chercheurs de l'INSERM ont, dans un premier temps, suivi la transmission héréditaire de "marqueurs" génétiques localisés sur le chromosome X chez des individus issus de trois familles présentant des filles atteintes de HLSC et des garçons de lissencéphalie.

Cette cartographie génétique par "analyse de liaison" a permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle le gène défectueux, responsable de ces malformations

corticales, est situé sur le chromosome sexuel X.

Après avoir identifié la séquence du gène (c'est-à-dire l'enchaînement précis de ses constituants), les scientifiques ont détecté la présence de mutations ponctuelles chez plus de deux tiers des 17 sujets atteints du syndrome X-SCLH/LIS, démontrant ainsi le rôle majeur du gène, nommé Doublecortine, dans cette affection.

Par ailleurs, les auteurs montrent que Doublecortine est largement exprimé dans le cerveau foetal. Ce qui suggère son rôle dans les étapes précoces du développement du cortex.

La découverte de ce gène a deux implications importantes. D'une part, elle permet de progresser dans la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la construction du cerveau. Elle fournit, d'autre part, un outil de diagnostic prénatal pour les personnes à risque.

Le travail de l'Unité 129 de l'INSERM a été réalisé en collaboration avec plusieurs services hospitaliers de neuropédiatrie et une équipe du collège de France. Il a bénéficié de l'aide technique du Généthon et des soutiens financiers de la Fondation Jérôme Lejeune et de l'Association Française contre les Myopathies grâce aux dons du Téléthon. Les résultats font l'objet d'une demande de brevet déposée le 21 novembre 1997 par l'INSERM.

Pour en Savoir Plus :

Sources

Identification of a novel CNS Gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome

V. des Portes (1), J.M. Pinard (2), P. Billuart (1), M.C. Vinet (1), A. Koulakoff (3), A. Carrié (1), A. Gelot (4), E. Dupuis (5), J. Motte (6), Y. Berwald-Netter (3), M. Catala (7), A. Kahn (1), C. Beldjord (1) et J. Chelly (1)

1. INSERM U129-ICGM, Faculté de Médecine Cochin, Paris
2. Service de Neuropédiatrie, Hôpital R. Poincaré, Garches
3. Biochimie cellulaire, Collège de France, Paris
4. Laboratoire d'histo-embryologie-cytogénétique, Hôpital St-Vincent de Paul, Paris
5. Service de Pédiatrie, Hôpital "Louis Domergue", Trinité (Martinique)
6. Service de Neuropédiatrie, American Memorial Hospital, Reims
7. Laboratoire d'histo-embryologie-cytogénétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Cell January 9 1998

Contacts chercheurs

Axel Kahn/Jamel Chelly

INSERM Unité 129

Tél : 01 44 41 24 24

E-mail : u129-kahn@icgm.cochin.inserm.fr

INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

101, rue de Tolbiac - 75654 Paris cedex 13

Bureau de Presse et de Relations Publiques

Tel : 01 44 23 060 84/85/86

Fax : 01 45 70 76 81

E-mail : presse@tolbiac.inserm.fr