

Note de presse

Paris, le 18 novembre 1999

Une clé pour comprendre la régulation du génome

La découverte de mutations d'un gène, associées à une maladie humaine rare, le "syndrome ICF", livre une clé fondamentale pour comprendre un processus essentiel de la régulation de l'activité des gènes : la méthylation de l'ADN. Chez 5 patients atteints de ce syndrome, une équipe de l'unité 383 de l'Inserm, en collaboration avec des chercheurs américains, anglais et danois, a identifié plusieurs mutations d'un même gène à l'origine d'une enzyme, une "méthyltransférase", qui commande la méthylation de l'ADN. La portée de cette découverte, publiée dans Nature, va bien au delà du syndrome ICF. Cette méthylation intervient tant dans le développement de l'embryon que dans l'apparition des cancers. L'étude des gènes de méthyltransférases devrait donc éclairer d'un jour nouveau la recherche concernant ces processus.

Le "syndrome ICF" (pour Immunodeficiency, Centromere instability and Facial anomalies) associe, chez les malades, des signes cliniques variables d'immunodéficience, entraînant des infections à répétition, des anomalies faciales plus ou moins marquées (yeux très écartés, implantation basse des oreilles, notamment). Le diagnostic est confirmé par l'étude du caryotype (agencement des chromosomes dans le noyau des cellules), qui révèle alors des anomalies caractéristiques : les cellules présentent un défaut de condensation de l'ADN dans les régions centromériques de certains chromosomes (chromosomes 1, 9 et 16), certaines de ces régions s'associent entre elles, et l'on observe aussi divers remaniements chromosomiques. La prise en charge des malades dans des services d'immunologie spécialisés peut cependant assurer à certains d'entre eux une vie quasi-normale.

Si cette maladie reste très rare – on ne dénombre, au total, qu'une petite quarantaine de cas à travers le monde – la portée de la découverte publiée dans Nature dépasse très largement le cadre de cette affection. L'équipe d'Evani Viegas-Péquignot (unité 383 de l'Inserm "génétique, chromosome et cancer", dirigée par Claudine Junien) avait précédemment montré que ce syndrome est lié à un défaut de méthylation de l'ADN, défaut qui touche préférentiellement certaines régions centromériques des chromosomes. Elle révèle aujourd'hui que ce défaut provient précisément de l'existence de mutations, chez les 5 malades étudiés, dans un gène qui code pour une enzyme, la méthyltransférase 3B, dont la fonction consiste à ajouter de nouveaux résidus "méthyls" sur l'ADN.

Or, la méthylation de l'ADN est un moyen privilégié de contrôle de l'activité des gènes : en règle générale, un gène méthylé est un gène inactif. Cette voie de

contrôle joue un rôle déterminant, en particulier, au cours du développement de l'embryon, où se produit un jeu constant et subtil de modifications des profils de méthylation du génome. En effet, dès la première semaine de la grossesse, les profils de méthylation de l'ADN hérités des parents sont d'abord globalement "effacés" dans le nouvel embryon, par un processus de déméthylation général. Puis, à la fin de la première semaine (au moment de l'implantation dans l'utérus), l'embryon procède à une reméthylation de son ADN, selon un profil qui lui est propre. Mais, chez les malades atteints du syndrome ICF, les mutations du gène de la méthyltransférase 3B empêchent cette reméthylation soulignant ainsi l'importance de ce processus dans le développement normal de l'embryon. L'étude des différents gènes des méthyltransférases (on en connaît au moins 4 à ce jour) devrait donc fournir un moyen de choix pour suivre les processus complexes de régulation du génome au cours de l'embryogenèse. Cette perspective devrait permettre, notamment, de mieux appréhender les protocoles de procréation médicalement assistée.

Autre enjeu majeur de cette étude : la cancérologie. En effet, on sait depuis longtemps que certains cancers sont associés à des perturbations de la méthylation de l'ADN. Pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces cancers, les chercheurs s'intéresseront de près aux profils d'activation ou d'inhibition de ces méthyltransférases. Enfin, dernier grand domaine concerné par cette découverte : l'étude des remaniements chromosomiques. Il s'agira, ici, de vérifier la validité d'une hypothèse étayée par de solides arguments : un déficit de méthylation favoriserait l'apparition de cassures de l'ADN et de remaniements entre chromosomes.

Pour en savoir plus

- Source

Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene

Guo-Liang Xu (1), Timothy Bestor (1), Déborah Bourc'his (2), Chih-Lin Hsieh (3), Niels Tommerup (4), Mereie Bugge (4), Maj Hulten (5), Xiaoyan Qu (6), James Russo (6) 1 Evani Viegas-Péquignot (2)

(1) et (6) = Columbia University, New-York, USA

(2) = Inserm U 383, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

(3) = University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA

(4) = University of Copenhagen, Denmark

(5) = University of Warwick, Coventry, United Kingdom

Nature, 1999, 402 (6758) : 187-191

- Contact chercheur

Evani Viegas-Péquignot

Inserm U 383

Tél : 01 44 49 .44.88

Fax : 01 47 83 32 06

Mél : viegas@necker.fr