

Paris, le 3 novembre 2000

## Information presse

### **Des mutations du gène « ALADIN » seraient responsables du syndrome d'Allgrove, une maladie neurologique rare**

Une équipe de chercheurs de l'INSERM (unité 393) à l'Hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, vient d'identifier le gène responsable d'une maladie neurologique rare, le Syndrome Triple A, ou syndrome d'Allgrove, qui touche de nombreuses familles nord-africaines. Le gène responsable de la maladie, localisé sur le chromosome 12, assurerait la synthèse de la protéine ALADIN, qui appartient à la famille des protéines de régulation. En découvrant un particularisme génétique chez toutes les familles étudiées, les chercheurs ont pu très rapidement identifier le gène dont le séquençage a été lui aussi accéléré grâce à la collaboration du Centre National de Séquençage. Ce résultat illustre la pertinence du décryptage du génome engagé au niveau international. Cette découverte, publiée dans *Nature Genetics* de novembre, pourrait s'avérer intéressante pour l'identification d'autres maladies génétiques rares. Elle a reçu le soutien financier de l'AFM.

Une équipe de chercheurs de l'INSERM (unité 393) à l'Hôpital Necker – Enfants Malades à Paris (Département de génétique), dirigée par M. Stanislas Lyonnet et M. Arnold Munnich, vient d'identifier le gène responsable d'un syndrome neurologique rare nommé le Syndrome Triple A, ou syndrome d'Allgrove. Cette maladie se caractérise par une insuffisance des glandes surrénales (responsables de la production des corticoïdes), une paralysie de l'œsophage (dite « *achalasie* », qui empêche le malade de s'alimenter normalement) et une absence de larme (« *alacrémie* »). Elle s'accompagne généralement de manifestations neurologiques progressives affectant le nerf périphérique et le système nerveux central. Cette maladie touche tout particulièrement les populations nord-africaines, notamment tunisiennes et algériennes.

Le gène responsable de la maladie, localisé sur le chromosome 12, coderait la protéine ALADIN (pour *alacrimea-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder*), qui appartient à la famille des protéines de régulation. Le rôle exact de cette protéine dans le syndrome Triple A n'est pas encore connu. Mais les chercheurs pensent qu'elle pourrait avoir un rôle de régulateur sur les récepteurs de l'hormone produite par les glandes surrénales, le cortisol, et un rôle dégénératif sur le système nerveux.

Pour identifier ce gène, les chercheurs ont étudié plus particulièrement le génome de familles de malades nord-africaines, grâce à une collaboration avec des équipes médicales tunisiennes et algériennes. A leur grande surprise, ils ont découvert que toutes possédaient une séquence génétique commune, très spécifique, localisée sur le chromosome 12. Cent à cent-dix générations successives auraient ainsi héritées de cette courte séquence génétique, qui daterait de plus de 2400 années. Cette découverte importante a facilité considérablement l'identification et le séquençage du gène responsable de la maladie, localisé dans cette zone « ancestrale ».

La rapidité avec laquelle a été séquencé ce gène est également la conséquence d'une collaboration étroite avec le Centre National de Séquençage (CNS) : échange d'informations sur la zone génétique étudiée, utilisation de la méthode de séquençage systématique développée par le CNS, etc. Une collaboration dont le succès illustre la pertinence du décryptage du génome engagé au niveau international (projet « Génome Humain ») et débuté à Généthon avec les cartes du génome.

L'utilisation de cette nouvelle méthode et l'identification de cette protéine pourraient s'avérer intéressantes pour l'identification d'autres maladies génétiques rares.

## ‘ ‘ Pour en savoir plus

### Source

#### « Mutant WD-repeat protein in triple A syndrome »

Anna Tullio-Pelet<sup>1</sup>, Rémi Salomon<sup>1</sup>, Smaïl Hadj-Rabia<sup>1</sup>, Claude Mugnier<sup>1</sup>, Marc-Henri de Laet<sup>2</sup>, Philippe Brottier<sup>3</sup>, Laurence Cattolico<sup>3</sup>, Beji Chaouachi<sup>4</sup>, Fawzi Bakiri<sup>5</sup>, Martine Bégeot<sup>6</sup>, Danielle Naville<sup>6</sup>, Marc Nicolino<sup>7</sup>, Jean-Louis Chaussain<sup>8</sup>, Jean Weissenbach<sup>2</sup>, Arnold Munnich<sup>1</sup> & Stanislas Lyonnet<sup>1</sup>.

1- Unité de recherche sur les handicaps Génétiques de l'enfant INSERM U 393 and Département de génétique, Hôpital Necker-enfants malades, Paris, France.

2- Service de chirurgie pédiatrique, Hôpital d'enfants, Bruxelles, Belgique.

3- Centre National de Séquençage, Evry, France.

4- Service de chirurgie pédiatrique B, Hôpital d'enfants, Tunis, Tunisie.

5- Service d'endocrinologie, Hôpital Bologhine, Alger, Algérie.

6- Unité INSERM-INRA U-418, Hôpital Debrousse, Lyon, France.

7- Service d'endocrinologie infantile, Hôpital Debrousse, Lyon, France.

8- Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris, France.

**Nature Genetics, Volume 26, November 2000.**

## Pour en savoir plus sur le Syndrome d'Allgrove Allo-Gènes

Centre national d'information sur les maladies génétiques  
N°Azur : 0 801 63 19 20

## ‘ ‘ Contacts Presse

### AFM

Emmanuelle Guiraud – Julie Audren  
1, rue de l'internationale BP 59  
31002 Evry cedex  
Tél : 01 69 47 28 28

### INSERM

Nathalie Christophe  
Tél 01 44 23 60 85 – Fax 01 45 70 76 81