



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 20 avril 2001

Identification d'un gène impliqué dans un déficit immunitaire sévère

Des chercheurs de l'Inserm viennent d'identifier chez l'homme un gène qui, lorsqu'il est défectueux, entraîne l'apparition d'une maladie rare : un déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Impliqué dans les mécanismes de recombinaison et de réparation de l'ADN, ce gène, nommé ARTEMIS, a pu être localisé précisément sur le chromosome 10, puis séquencé grâce à l'apport du programme international de séquençage du génome humain. Ces résultats publiés dans la revue *Cell* permettent d'envisager le recours à la thérapie génique pour traiter cette affection immunitaire grave.

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont dus à des anomalies du développement des lymphocytes B et T, cellules « sentinelles » chargées de défendre l'organisme contre les agressions extérieures (virus, bactéries, etc.).

Dans 20% des cas de DICS, les nourrissons atteints de la maladie sont totalement dépourvus de lymphocytes B et T, ce qui les expose à de multiples infections opportunistes et les vouent à la mort avant l'âge d'un an. Actuellement, le seul traitement proposé à ces malades repose sur la greffe de moelle osseuse, une intervention dont les résultats restent encore imparfaits.

Depuis 10 ans, l'équipe de Jean-Pierre de Villartay (Unité Inserm 429 « Développement normal et pathologique du système immunitaire », dirigée par Alain Fischer), s'intéresse à un DICS particulier : le déficit immunitaire combiné sévère appelé radiosensible*. Cette maladie se manifeste, en plus du déficit de cellules B et T, par une sensibilité accrue des cellules de l'organisme aux produits induisant des cassures de l'ADN, comme les rayons gamma.

Les chercheurs de l'Inserm ont tenté de préciser les caractéristiques moléculaires de cette affection et ses conséquences sur le développement du système immunitaire des malades.

Les lymphocytes B et T sont des cellules du sang indispensables à l'efficacité des réponses immunitaires. Ils reconnaissent les éléments étrangers à l'organisme –ou antigènes– *via* des récepteurs spécialisés**. Pour faire face à la grande diversité des antigènes qui les entourent, ces récepteurs doivent s'adapter. Ils y parviennent grâce à des réarrangements de leur ADN. On parle de recombinaison génétique.

Il y a 3 ans, Jean-Pierre de Villartay et ses collaborateurs démontraient que les patients atteints de DICS radiosensible présentaient un défaut de recombinaison de l'ADN de ces récepteurs lymphocytaires. Et que ce défaut était probablement dû à la mutation d'un gène impliqué dans les mécanismes de réparation de l'ADN, jusque-là inconnu.

*On estime que cette pathologie touche une personne sur 500 000 à la naissance

**Pour les lymphocytes B, ces récepteurs sont nommés immunoglobulines

Les travaux publiés aujourd'hui dans la revue *Cell* permettent aux chercheurs de l'Inserm de préciser la nature du gène muté (c'est-à-dire sa fonction et sa constitution moléculaire), et de déterminer sa séquence complète. Ces résultats interviennent un an après que l'équipe de Jean-Pierre de Villartay eut localisé le gène en question sur le chromosome 10.

Le recours aux bases de données informatiques mises à disposition des scientifiques par *le Consortium international du projet public de séquençage du génome humain*, a permis d'analyser, petits fragments d'ADN par petits fragments, une large région du chromosome 10 pour y repérer des « gènes candidats ». De là, des « peptides candidats » ont été sélectionnés. Parmi ces peptides, un seul possédait une structure proche d'une protéine connue pour son implication dans les mécanismes de réparation de l'ADN. C'est à ce peptide que les chercheurs de l'Inserm se sont intéressés.

Des techniques de biologie moléculaire leur ont permis, à partir de ce peptide partiel, d'obtenir la protéine complète, puis la séquence intégrale du gène qui gouverne la synthèse de cette protéine. Des expériences complémentaires ont confirmé que ce gène baptisé ARTEMIS, lorsqu'il est muté, est bien responsable des défauts de recombinaison/réparation de l'ADN observés chez les patients atteints de DICS radiosensible.

Le séquençage complet du gène ARTEMIS marque une étape importante dans la perspective d'un diagnostic prénatal du DICS radiosensible.

Il ouvre aussi des perspectives de thérapie génique. L'introduction dans les cellules des malades du gène normal en remplacement du gène défectueux, est d'ores et déjà envisagée comme piste de traitement. En cancérologie, des voies d'investigation s'ouvrent également puisque certaines mutations du gène ARTEMIS pourraient être associées à des syndromes de type lymphome. Ceci suggère que le produit du gène pourrait jouer un rôle de suppresseur de tumeurs comme c'est le cas d'autres facteurs de la réparation de l'ADN.

Ces résultats ont fait l'objet d'une demande de brevet déposée le 22 mars 2001 par l'Inserm.

□ **Pour en savoir plus**

- Source

« Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency »

Despina Moshous (1), Isabelle Callebaut (2), Régine de Chasseval (1), Barbara Cornéo (1), Marina Cavazzana-Calvo (1), Françoise Le Deist (1), Ilhan Tezcan (3), Ozden Sanal (3), Yves Bertrand (4), Noel Phillippe (4), Alain Fischer (1), Jean-Pierre de Villartay (1).

(1) Unité Inserm 429 « développement normal et pathologique du système immunitaire », Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

(2) LMCP, CNRS UMR C7590, Universités Paris 6 et 7, 75005 Paris, France

(3) Immunology Division, Hacettepe University, Ihsan Dogramaci Children's Hospital, Ankara, Turkey

(4) Hématologie pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon, France

Cell, Vol.105, n°2, 20 avril 2001, pp 177-186

- Contacts chercheurs

Jean-Pierre de Villartay
Unité Inserm 429 « Développement normal
et pathologique du système immunitaire »
Tel : 01 44 49 50 81
Fax : 01 42 73 06 40
Mél : devillar@infobiogen.fr

Alain Fischer
Unité Inserm 429
Tel : 01 44 49 48 22
Fax : 01 44 49 50 70
Mél : fischer@necker.fr