

Des mutations de séquences non codantes, à grande distance d'un gène, impliquées dans une anomalie de développement.

Les chercheurs de l'Inserm U781 - Université Paris Descartes, à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, ont démontré pour la première fois le rôle des séquences non codantes très conservées entre espèces et très éloignées d'un gène du développement, *SOX9*, qu'elles contrôlent de manière anormale. Ce travail a été mené sur le locus de la maladie rare de la séquence de Pierre Robin, malformations de la mâchoire et du palais chez l'enfant. Le gène *SOX9* était le principal candidat pour expliquer ce syndrome. Mais en comparant des séquences géniques de familles atteintes par la maladie, les scientifiques ont démontré que le gène *SOX9* n'était pas altéré. Ils se sont alors intéressés aux séquences d'ADN non codantes très éloignées du gène *SOX9* et ont mis au jour leur rôle de régulation sur ce gène. De la même façon, les chercheurs ont démontré l'existence d'altérations génomiques conduisant à une anomalie d'expression de ce gène, spécifique du tissu cranio-facial. Cette découverte, publiée dans *Nature Genetics*, a des implications importantes en termes de stratégie de recherche de mutations en pathologie moléculaire humaine, ce d'autant plus qu'il s'agit de déserts géniques souvent centrés par un gène majeur du développement. Il s'agit ici de l'un des premiers exemples de mutation de séquences régulatrices non codantes très conservées dans le génome humain, situées à grande distance du gène sur lequel elles agissent.

L'équipe de Stanislas Lyonnet, professeur d'université - praticien hospitalier et membre de l'unité mixte de recherche Inserm U781 - Université Paris Descartes, en collaboration avec des chercheurs écossais (Pr D. Fitzpatrick, MRC, Edinburgh) a mis en évidence le rôle surprenant des séquences non codantes très conservées dans la régulation d'un gène du développement. Elles correspondent à des segments d'ADN communs aux génomes d'espèces parfois aussi éloignées que l'homme, le poulet ou le poisson. Dites non codantes et très conservées, elles sont même plus nombreuses dans notre génome que celles codant pour les gènes.

Les chercheurs ont travaillé sur le locus de la séquence de Pierre Robin, maladie décrite par des malformations au niveau crânio-faciales : un petit menton, une langue verticale et une fente du palais. Après avoir cartographié ce locus dans un vaste désert génique (2,5 mégabases) sur le chromosome 17q24, leur étude a porté sur le gène *SOX9*. Il s'agit d'un très bon candidat pour expliquer cette maladie rare puisqu'il est le seul gène présent à l'intérieur de cette région et qu'il est notamment impliqué dans le développement de la mâchoire. Toutefois, il s'est avéré que sa séquence n'est pas altérée chez les personnes atteintes par ce syndrome, c'est pourquoi les chercheurs se sont intéressés aux éléments non codants présents en amont et en aval de ce gène.

Les scientifiques ont retrouvé de nombreuses séquences non codantes très conservées et ce loin du gène *SOX9*. Ils ont donc émis l'hypothèse que des modifications au sein de ces séquences pourraient jouer un rôle dans la maladie de Pierre Robin. Des délétions et même des mutations ponctuelles ont été identifiées à très grande distance du gène *SOX9* chez des individus atteints du syndrome de Pierre Robin. De plus, une analyse des génomes de trois familles touchées par la maladie a révélé la présence d'une translocation chromosomique équilibrée. En d'autres termes, un fragment des séquences non codantes très conservées et très distantes du gène *SOX9* a été transféré sur un autre chromosome, laissant *SOX9* intact sur le chromosome 17 et dépourvu de certaines séquences régulatrices. L'apparition de la maladie, alors que ces segments d'ADN ne sont plus liés au gène *SOX9*, prouve leur importance dans la régulation en cis- de ce gène.

Enfin, il a été démontré, chez la souris, que ces séquences non codantes très conservées règlent l'expression de ce gène lors du développement de la mâchoire. Cela explique que les manifestations de ce syndrome soient uniquement crânio-faciales et non liées aux nombreux tissus impliquant le gène *SOX9* pendant le développement. Il a également été établi que l'organisation de la région 17q24 est soumise à une régulation qui pourrait favoriser ou inhiber la fixation de facteurs de transcription spécifiques du tissu crânio-facial.

Le développement normal de la mâchoire requiert donc l'action d'éléments régulateurs actifs en *cis*, très éloignés du gène *SOX9* (agissant tant au niveau transcriptionnel que de la régulation chromatinienne). Ce travail confirme l'importance de la comparaison des séquences génomiques entre espèces éloignées comme l'outil le plus performant de caractérisation des segments non codants du génome. Il a des conséquences générales sur la recherche de mutations dans les pathologies humaines, et ce d'autant plus, qu'il est question de déserts géniques souvent centrés sur un gène majeur du développement.

Publication

Dysruption of HCNEs on either side of the *SOX9* gene associated with Pierre Robin sequence

S. Benko, J.A. Fantes, J. Amiel, D-J. Kleinjan, S. Thomas, J. Ramsay, N. Jamshidi, A. Essafi, S. Heaney, C. T. Gordon, D. McBride, C. Golzio, M. Fisher, Paul Perry, V. Abadie, C. Ayuso, M. Holder-Espinasse, N. Kilpatrick, M. M. Lees, A. Picard, I. K. Temple, P. Thomas, M-P. Vazquez, M. Vekemans, H. Roest Crollius, N. D Hastie, A. Munnich, H. Etchevers, A. Pelet, P. G. Farlie, D. R. FitzPatrick & S. Lyonnet.

Nature genetics, publié en ligne le 22 février 2009

Contact presse

Alice Tschudy
Université Paris Descartes
01 40 46 18 63
alice.tschudy@parisdescartes.fr

Contact chercheur

Pr Stanislas Lyonnet
Université Paris Descartes
Unité Inserm U781
01 44 49 51 36
stanislas.lyonnet@inserm.fr