

Paris, le 29 octobre 2012

Communiqué de presse

Le gène HOIL1 à l'origine d'une nouvelle maladie rare

La chercheuse Capucine Picard, l'équipe de l'unité Inserm 980 "Génétique Humaine et maladies infectieuses" / Université Paris Descartes dirigée par Jean-Laurent Casanova et des chercheurs d'un laboratoire CNRS / Institut Pasteur dirigée par Alain Israël sont parvenus à identifier le rôle du gène HOIL1 dans le cas de l'association paradoxale d'un déficit immunitaire avec une maladie auto-inflammatoire chronique et un déficit musculaire, chez 3 enfants issus de 2 familles différentes. Cette étude marque encore une fois l'influence de la génétique dans la réponse de l'organisme aux agents infectieux. Ces travaux sont publiés online sur le site de la revue [Nature Immunology](#), depuis le 28 octobre 2012.

Cette discipline qu'est la génétique des maladies infectieuses est née du constat qu'il existe une grande variabilité de résistance aux maladies selon les individus, la même pathologie pouvant être mortelle chez les uns, bénigne ou asymptomatique chez les autres. Il a ainsi été démontré que la prédisposition à une infection est due à des particularités génétiques qui se traduisent par des variations des mécanismes moléculaires de la réponse immunitaire.

Les 3 enfants, dont 2 suivis dans cette étude et pris en charge à l'hôpital Necker – Enfants malades étaient touchés par 3 pathologies simultanées : des infections invasives bactériennes (pneumocoques ou autres), une maladie auto-inflammatoire (fièvres récurrentes héréditaires) et une amylopectinose (déficit musculaire pouvant atteindre les muscles cardiaques notamment). Le fait que 2 enfants d'une même fratrie soient atteints des mêmes symptômes a attiré l'attention des chercheurs sur l'origine génétique héréditaire de cette maladie.

L'équipe a mené alors des études génétiques poussées leur permettant d'identifier le défaut génétique responsable de ces 3 pathologies observées, à savoir : des mutations du gène HOIL1.

Le défaut complet d'expression de ce gène entraîne un fonctionnement défectueux des défenses immunitaires. Néanmoins ce qui rend cette pathologie unique est le fait que selon le type de cellules impliqué dans l'immunité, le défaut génétique ne s'exprime pas de la même manière. D'une part, ce gène muté est responsable d'une trop forte réponse des leucocytes, expliquant la maladie auto-inflammatoire. D'autre part, à l'inverse, ce même défaut génétique provoque un défaut de réponse dans d'autres cellules, expliquant la susceptibilité de ces enfants aux infections bactériennes.

La molécule HOIL1 issue du gène du même nom est responsable d'une instabilité du complexe de molécules LUBAC qui joue un rôle dans la transmission du signal reçu par les cellules immunitaires lors d'une infection. Ces données suggèrent que le défaut génétique de HOIL1 chez l'homme est responsable d'un défaut secondaire du complexe LUBAC, et que LUBAC contrôle la réponse immunitaire différemment selon les types cellulaires.

Ce complexe LUBAC a jusque-là été très étudié chez la souris, mais c'est la première fois que l'on constate chez l'humain cette déficience. Pour le moment, seuls 3 patients en France

et en Italie ont été identifiés avec ce déficit en HOIL-1. La découverte de ce nouveau défaut génétique va peut-être permettre l'identification de nouveaux patients dans d'autres régions du monde.

Pour en savoir plus

Source

Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency

Bertrand Boisson^{1,18}, Emmanuel Laplantine^{2,18}, Carolina Prando^{1,18}, Silvia Giliani^{3,18}, Elisabeth Israelsson^{4,18}, Zhaohui Xu^{5,18}, Avinash Abhyankar^{1,18}, Laura Israël^{6,7}, Giralдина Trevejo-Nunez¹, Dusan Bogunovic¹, Alma-Martina Cepika⁵, Donna MacDuff⁸, Maya Chrabieh^{6,7}, Marjorie Hubeau^{6,7}, Fanny Bajolle⁹, Marianne Debré¹⁰, Evelina Mazzolari³, Donatella Vairo³, Fabrice Agou¹¹, Herbert W Virgin⁸, Xavier Bossuyt¹², Caroline Rambaud¹³, Fabio Facchetti¹⁴, Damien Bonnet^{7,9}, Pierre Quartier^{7,10}, Jean-Christophe Fournet^{7,15}, Virginia Pascual^{5,18}, Damien Chaussabel^{4,5,18}, Luigi D Notarangelo^{16,18}, Anne Puel^{6,7,18}, Alain Israël^{2,18}, Jean-Laurent Casanova^{1,6,7,10,18} & Capucine Picard^{6,7,10,17,18}

1St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, Rockefeller University, New York, New York, USA. 2Laboratory of Molecular Signaling and Cell Activation, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Unité de Recherche Associée (URA) 2582, Institut Pasteur, Paris, France. 3Laboratory of Genetic Disorders of Childhood and Pediatric Clinic, A. Nocivelli Institute for Molecular Medicine, Department of Pathology, Spedali Civili and Pediatric Clinic, University of Brescia, Brescia, Italy. 4Benaroya Research Institute at Virginia Mason, Seattle, Washington, USA. 5Baylor Institute for Immunology Research and Baylor Research Institute, Dallas, Texas, USA. 6Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U980, Necker Medical School, Paris, France. 7Paris Descartes Université, Sorbonne Paris Cité, France. 8Washington University School of Medicine and Midwest Regional Center of Excellence for Biodefense and Emerging Infectious Disease Research, Saint Louis, Missouri, USA. 9Reference Center for Complex Congenital Heart Defects, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France. 10Pediatric Hematology-Immunology-Rheumatology Unit, AP-HP, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France. 11Institut Pasteur, Structural and Cellular Biochemistry Unit, CNRS, URA 2185, France. 12Experimental Laboratory Immunology, Department of Microbiology and Immunology, Biomedical Science Group, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium. 13Pathology Laboratory, AP-HP, Raymond Poincaré, Garches, France. 14Department of Pathology, Spedali Civili and University of Brescia, Brescia, Italy. 15Pathology Laboratory, AP-HP, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France. 16Division of Immunology and The Manton Center for Orphan Disease Research, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. 17Study Center for Primary Immunodeficiencies, AP-HP, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France. 18These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to J.-L.C. (jean-laurent.casanova@rockefeller.edu)

Nature Immunology, October 28, 2012

Doi : 10.1038/ni.2457

<http://www.nature.com/ni/journal/vaop/ncurrent/full/ni.2457.html>

Contact chercheur

Capucine Picard

Chargé de recherche Inserm

Unité Inserm 980 "Génétique Humaine et maladies infectieuses"

Hôpital Necker Enfants Malades

+33 (0)1 44 49 50 88

capucine.picard@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr