

RECHERCHE

La trisomie 21: un chromosome perturbe tout le génome

Une équipe genevoise a démontré que la présence d'un seul chromosome surnuméraire dans les cellules perturbe le fonctionnement du génome entier, provoquant l'apparition du syndrome de Down

La présence d'un chromosome 21 surnuméraire entraîne, dans les cellules trisomiques, des modifications du positionnement de l'ADN dans le noyau et des interactions entre celui-ci et les protéines. Un bouleversement qui perturbe l'équilibre du génome en entier. En d'autres termes, l'ajout accidentel de cette petite portion d'ADN, qui ne compte que 1% du matériel génétique total de l'être humain, suffit à déranger l'expression de tous les autres gènes et à causer une grande variété de maladies associées au syndrome de Down, dont les cardiopathies congénitales et la leucémie myéloïde chronique. C'est ce qui ressort d'une étude publiée par l'équipe du professeur Stylianos Antonarakis, (Département de médecine génétique et développement, Faculté de médecine) dans la revue *Nature* du 17 avril.

PETITS EFFETS, GRANDES CAUSES

«C'est un peu comme ce qui se passe avec le climat, commente Stylianos Antonarakis. Si la température globale augmente ne serait-ce que de 1 ou 2 degrés, il pleuvra beaucoup moins sous les Tropiques et beau-



Petite fille atteinte du syndrome de Down. Photo: AFP

coup plus dans les zones tempérées. Ce petit élément suffit à perturber l'équilibre climatique de la planète entière.»

Cette hypothèse, connue sous le nom de «déséquilibre du dosage génique», n'est pas nouvelle. Seulement, aucune équipe n'est parvenue jusqu'à présent à identifier les modifications de l'expression des gènes au sein des cellules trisomiques et à

les associer aux symptômes observés chez les patients. Et pour cause: le niveau d'expression de la plupart des gènes varie naturellement d'une personne à l'autre. Il est donc extrêmement difficile d'identifier les altérations liées exclusivement à la trisomie 21 et celles dues à la variation naturelle entre les individus.

Or, à l'UNIGE, l'équipe de Stylianos Antonarakis a la chance très rare

de disposer du génome de jumeaux monozygotes qui possèdent exactement le même patrimoine génétique, à l'exception d'un troisième chromosome 21 présent chez l'un mais pas chez l'autre. Utilisant les technologies récentes de séquençage à haut débit ainsi que d'autres outils bio-informatiques développés au sein du Département de médecine génétique et développement, les chercheurs ont pu identifier, pour la première fois, les modifications de l'expression génique attribuées exclusivement à la trisomie 21.

CORRIGER LES ANOMALIES

L'étape suivante consiste à élucider les mécanismes moléculaires qui sont à l'origine de ce dérèglement général de l'expression génique et à faire le lien avec les pathologies liées au syndrome de Down. In fine, les chercheurs espèrent trouver comment ramener à la normale l'expression des gènes, afin de corriger les anomalies cellulaires de la maladie. Des avancées dans ce domaine pourraient être applicables à d'autres pathologies causées par un déséquilibre du génome. ■

Une mutation génétique à l'origine d'une forme d'ambivalence sexuelle

Le génome d'un enfant souffrant d'une forme rare de trouble du développement sexuel a été étudié. L'analyse a permis d'identifier la mutation génétique responsable

Des chercheurs de l'Université ont identifié une mutation génétique ainsi que le mécanisme moléculaire causant le syndrome de Nivelon-Nivelon-Mabille qui est caractérisé par un trouble du développement sexuel. Pour y parvenir, Serge Nef, professeur au Département

de médecine génétique et développement (Faculté de médecine), et son équipe ont analysé le génome d'un enfant ayant l'apparence d'une fille mais possédant les chromosomes d'un garçon (XY). Les résultats ont été publiés le 1^{er} mai dans la revue *PLOS Genetics*. Selon les auteurs, ils ouvrent la voie à des tests permettant de mieux prendre en charge les patients et leur famille.

Chez les êtres humains, la combinaison chromosomique XX ou XY se traduit en général par le dévelop-

pement du sexe gonadique correspondant – ovaires ou testicules –, source des hormones destinées à féminiser ou à masculiniser le fœtus. Des accidents de parcours peuvent cependant survenir, générant des altérations très hétérogènes.

CAS RARE

Les ambiguïtés sexuelles sont assez fréquentes, en particulier pour les personnes de sexe génétique XY, et affectent environ une personne sur 4000. L'enfant qui est au centre de cette

étude est un cas rare: il s'agit d'une jeune fille présentant à la fois un trouble du développement testiculaire et une chondrodysplasie sévère (une maladie ayant pour effet de perturber la croissance du squelette et d'altérer sa structure et sa morphologie).

L'analyse de son génome et de celui de ses parents a notamment permis d'identifier une mutation sur le gène HHAT qui est exprimé dans les organes lors du développement du fœtus au moment de la détermination sexuelle. ■

En bref...

| MÉDECINE |

Le nombre de jeunes affirmant s'adonner à des épisodes d'alcoolisation ponctuelle importante (aussi désignés par le terme de biture express ou de *binge drinking*) diminue de 30% après une simple consultation chez le médecin. C'est le résultat d'une étude réalisée par Dagmar Haller, chargée de cours à l'Unité de médecine de premier recours (Faculté de médecine), et publiée le 10 mars dans la version en ligne du *Canadian Medical Association Journal*.