



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

# COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 14 avril 2014

## TRISOMIE 21 : COMMENT UN PETIT CHROMOSOME SURNUMÉRAIRE BOULEVERSE L'ÉQUILIBRE DE TOUT LE GÉNOME

**ATTENTION: sous embargo jusqu'au 16.04, 19h00 CET**  
Avec près d'une naissance sur 800, le syndrome de Down -ou trisomie 21- est la cause génétique la plus fréquente de retard mental. Il résulte d'une anomalie chromosomique qui se définit par la présence d'une troisième copie du chromosome 21 (soit 1% du génome humain) dans les cellules des individus atteints. Une étude menée par Stylianos Antonarakis et son équipe au Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE) et publiée dans la revue *Nature* permet de comprendre de quelle manière le chromosome 21 supplémentaire bouleverse l'équilibre de l'entier du génome, causant chez les personnes concernées une grande variété de pathologies.

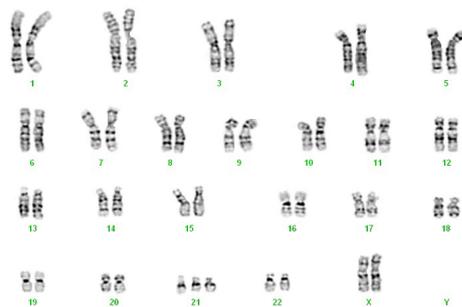
Malgré d'importantes recherches, les mécanismes exacts qui provoquent les symptômes associés au syndrome de Down, dont les cardiopathies congénitales et la leucémie myéloïde chronique, restent mystérieux. Selon une hypothèse appelée «déséquilibre du dosage génique», la présence d'un troisième chromosome 21 influencerait l'expression de tous les gènes de la personne. Autrement dit, ce chromosome perturberait les processus par lesquels l'information stockée dans les gènes est décodée pour agir sur le fonctionnement cellulaire.

En se basant sur cette hypothèse, plusieurs groupes de recherche ont essayé, sans succès jusqu'ici, d'identifier les modifications de l'expression des gènes au sein des cellules trisomiques, afin de les associer aux symptômes observés chez les patients. Il faut savoir que le niveau d'expression de la plupart des gènes varie naturellement d'une personne à l'autre et que, par conséquent, il est extrêmement difficile d'identifier les altérations liées exclusivement à la trisomie 21 et celles dues à la variation naturelle entre les individus.

### Comparer de vrais jumeaux

Or, à l'UNIGE, l'équipe de Stylianos Antonarakis a la chance très rare de disposer du génome de deux jumeaux monozygotes, qui possèdent exactement le même patrimoine génétique, à l'exception d'un troisième chromosome 21 que présente l'un des deux. Cette configuration s'explique par la possibilité que l'erreur de distribution des chromosomes 21 survienne lors de la deuxième ou de la troisième division cellulaire, donc après la séparation de l'œuf initial en deux.

Afin de comparer le niveau d'expression des gènes entre les jumeaux, les chercheurs ont utilisé 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, ou en collaboration avec d'autres groupes de recherche à Strasbourg, Barcelone, Amsterdam et Seattle. Ils ont ainsi pu éliminer les variations interindividuelles et identifier les modifications de l'expression



Caryotype du jumeau atteint de trisomie 21.  
On distingue 3 copies du chromosome 21.  
©UNIGE, laboratoire de Stylianos Antonarakis

génique attribuées exclusivement à la trisomie 21.

### **Petit chromosome, grands effets**

Les chercheurs ont constaté que l'expression des gènes situés sur tous les autres chromosomes étaient dérégulés dans les cellules trisomiques, et pas seulement les gènes situés sur le chromosome 21. «Nous avons été très surpris par ce résultat» explique Audrey Letourneau, co-première auteure de cette étude. «Il semble en effet que ce petit chromosome surnuméraire ait une influence majeure sur l'entier du génome des personnes affectées».

D'une manière générale, chaque chromosome est divisé en domaines, qui comprennent les gènes ayant un niveau relativement similaire de production d'ARN. L'ARN est la molécule chargée de transmettre l'information contenue dans l'ADN, avant traduction de cette information en protéines ayant des fonctions précises. Chez le jumeau trisomique, les domaines sont parfois surexprimés, parfois sous-exprimés, par comparaison avec le jumeau sain. C'est en mettant leurs résultats en balance avec des données publiées précédemment par d'autres groupes de recherche que les généticiens de l'UNIGE ont remarqué la corrélation de cette organisation particulière des chromosomes avec le positionnement de l'ADN dans le noyau des cellules. Ainsi, les domaines surexprimés chez le jumeau trisomique correspondent à des portions d'ADN connues pour interagir préférentiellement avec la périphérie du noyau.

Cette étude montre donc, pour la première fois, que, dans les cellules trisomiques, la position de l'ADN dans le noyau, ou les caractéristiques biochimiques des interactions entre l'ADN et les protéines, est modifiée, conduisant à une altération du profil d'expression des gènes. Federico Santoni, co-premier auteur de cette étude, fait remarquer que «ces changements n'affectent pas seulement le chromosome 21, mais bien l'ensemble du génome. Ainsi, la présence d'environ 1% de matériel génétique en plus dans les cellules trisomiques modifie la fonction du génome dans sa globalité et perturbe l'équilibre général d'expression des gènes». «On pourrait faire une analogie avec le climat», ajoute le professeur Antonarakis: «si la température augmente ne serait-ce que d'un ou deux degrés, il pleuvra beaucoup moins sous les Tropiques et beaucoup plus dans les zones tempérées. L'équilibre climatique de la planète entière se trouvera ainsi perturbé par un tout petit élément.»

Cette étude ouvre une nouvelle porte pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires expliquant les manifestations de la trisomie 21. L'équipe de l'UNIGE va maintenant poursuivre ses recherches en vue d'élucider les mécanismes moléculaires qui sont à l'origine de ce dérèglement général de l'expression génique et faire le lien entre la perturbation de l'expression génique et les phénotypes liés au syndrome de Down. In fine, les chercheurs espèrent trouver comment renverser ce dérèglement et ramener à la normale l'expression des gènes, afin de corriger les anomalies cellulaires de la maladie. Car des avancées dans ce domaine pourraient être applicables à bien d'autres maladies qui, comme la trisomie 21, sont causées par un déséquilibre du génome.

L'étude a reçu le soutien financier du Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS) et du Conseil européen de la recherche (ERC).

les domaines surexprimés chez le jumeau trisomique **correspondent à des portions d'ADN connues pour interagir préférentiellement avec la périphérie du noyau**

## contact

**Stylios Antonarakis**

022 379 57 08

stylios.antonarakis@unige.ch

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE**  
**Service de communication**

24 rue du Général-Dufour  
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17  
media@unige.ch  
www.unige.ch