



**ATTENTION: sous embargo jusqu'au 13 décembre 2021, 11h00, heure locale**

## L'absence d'un interrupteur génétique à l'origine de malformations

Des scientifiques de l'UNIGE ont découvert comment l'absence d'un interrupteur génétique pouvait mener à des malformations lors du développement embryonnaire.

**Le développement embryonnaire suit des étapes délicates : pour que tout se passe bien, de nombreux gènes doivent en effet coordonner leur activité selon un schéma et un tempo très minutieux. Cette mécanique de précision a parfois des ratés qui conduisent à des malformations plus ou moins handicapantes. En étudiant le gène *Pitx1*, l'un des gènes impliqués dans la construction des membres inférieurs, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) a découvert comment une petite perturbation dans le processus d'activation de ce gène est à l'origine du pied-bot, une malformation courante des pieds. Même un gène parfaitement fonctionnel ne peut agir correctement en l'absence de l'un de ses interrupteurs génétiques. Ces courtes séquences d'ADN donnent en effet le signal de transcription de l'ADN en ARN, et s'avèrent indispensables à ce mécanisme. Quand un seul de ces interrupteurs manque, la proportion de cellules où le gène est actif diminue, empêchant les membres inférieurs de se construire correctement. Ces résultats, à découvrir dans la revue *Nature Communications*, mettent en lumière le rôle jusqu'ici largement sous-estimé des interrupteurs génétiques dans les troubles développementaux.**

Lors du développement embryonnaire, des centaines de gènes doivent être activés ou réprimés avec précision afin de permettre la construction normale des organes. Ce contrôle d'activité est dirigé par de courtes séquences d'ADN qui, en liant certaines protéines dans le noyau cellulaire, agissent comme de véritables interrupteurs ON/OFF. «Lorsque l'interrupteur est sur ON, cela initie la transcription d'un gène en ARN, qui à son tour sera traduit en une protéine qui pourra alors exécuter une fonction précise», détaille Guillaume Andrey, professeur au Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine de l'UNIGE, qui a dirigé ces travaux. « Sans cela, les gènes seraient continuellement soit activés soit désactivés, et donc incapables d'agir de manière sélective, au bon endroit et au bon moment.»

### Une diminution de l'activation cellulaire mène au pied-bot

En général, chaque gène dispose de plusieurs interrupteurs afin d'assurer la solidité du mécanisme. «La perte d'un seul de ces interrupteurs pourrait-elle avoir des conséquences? C'est ce que nous avons voulu tester ici en prenant comme modèle le gène *Pitx1*, dont le rôle dans la construction des membres inférieurs est bien connu», indique Raquel Rouco, post-doctorante dans le laboratoire de Guillaume Andrey et co-première auteure de ces travaux.



DK

«Si nous parvenons à une interprétation précise de l'action de chaque mutation, nous pourrions prédire des effets dans d'autres organes afin d'intervenir le plus tôt possible» souligne Guillaume Andrey.

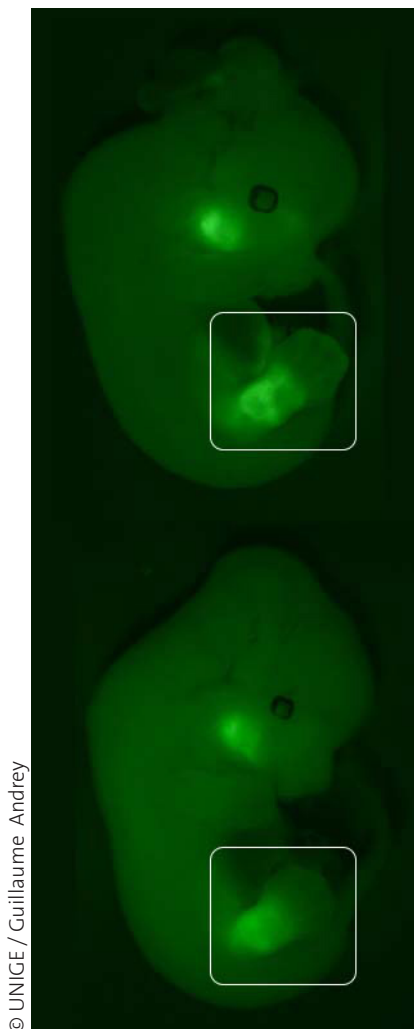
**Illustrations haute définition**

Pour ce faire, les scientifiques ont modifié des cellules souches de souris grâce à l'outil d'ingénierie génétique CRISPR-CAS 9, qui permet d'ajouter ou d'enlever des éléments précis du génome. «Ici, nous avons enlevé à Pitx1 l'un de ses interrupteurs, nommé Pen, et ajouté un marqueur de fluorescence qui permet de visualiser l'activation du gène», explique Olimpia Bompadre, doctorante dans l'équipe de recherche et co-première auteure. «Ces cellules modifiées sont ensuite agrégées à des cellules embryonnaires de souris afin de pouvoir en étudier les premières phases de développement.»

Habituellement, environ 90% des cellules des futures pattes arrières activent le gène Pitx1, alors que 10% des cellules ne l'activent pas. «Lorsque nous avons supprimé l'interrupteur Pen, nous avons constaté que la proportion de cellules qui n'activaient pas Pitx1 passait de 10 à 20%, ce qui suffisait à modifier la construction du système musculo-squelettique et à induire un pied-bot», explique Guillaume Andrey. En effet, la proportion de cellules inactives augmentait particulièrement dans les cellules immatures des membres inférieurs et dans le tissu connectif irrégulier, un tissu essentiel pour la construction du système musculo-squelettique.

### Le même mécanisme dans de nombreux gènes

Au-delà du gène Pitx1 et du pied-bot, les scientifiques de l'UNIGE ont découvert un principe général dont le mécanisme pourrait se retrouver dans un grand nombre de gènes. Le mauvais fonctionnement des interrupteurs génétiques pourrait ainsi être à l'origine de nombreuses malformations ou maladies développementales. De plus, un gène ne contrôle pas le développement d'un seul organe du corps, mais est en général impliqué dans la construction d'organes très divers. «Une malformation non dangereuse, comme le pied-bot par exemple, pourrait être l'indicateur de troubles ailleurs dans le corps qui, sans être immédiatement visibles, pourraient être beaucoup plus dangereux. Si nous parvenons à une interprétation précise de l'action de chaque mutation, nous pourrions non seulement lire l'information du génome pour trouver la cause fondamentale d'une malformation, mais aussi prédire des effets dans d'autres organes qui s'y développeraient à bas bruit afin d'intervenir le plus tôt possible», concluent les auteur-es.



© UNIGE / Guillaume Andrey

Visualisation par fluorescence de l'expression du gène Pitx1 dans des embryons de souris. En bas, l'absence de Pen, l'un des interrupteurs de Pitx1, se traduit par une perte de fluorescence dans les pattes antérieures.

**UNIVERSITÉ DE GENÈVE**  
**Service de communication**  
24 rue du Général-Dufour  
CH-1211 Genève 4  
Tél. +41 22 379 77 17  
media@unige.ch  
www.unige.ch

## contact

**Guillaume ANDREY**

Professeur assistant

Département de médecine génétique et développement  
Faculté de médecine, UNIGE

+41 22 3795703

guillaume.andrey@unige.ch

**DOI: 10.1038/s41467-021-27492-1**