

Paris, le 19 mars 2012

Information presse

Le gène sauteur de la Ravine

L'anorexie du nourrisson accompagnée de vomissements est un symptôme observé dans certaines régions reculées de La Réunion entourées de ravines, d'où le nom de la maladie neurologique associée. L'équipe d'Alexandra Henrion Caude, chargée de recherche Inserm à l'unité "Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement" (Inserm/Université Paris Descartes) a étudié l'origine génétique du syndrome "Ravine". Son étude montre pour la première fois, l'association entre une maladie héréditaire humaine et la mutation ponctuelle d'un gène "sauter" non codant, c'est-à-dire composé d'éléments répétés dans le génome, longtemps considérés comme inutiles. Les résultats, publiés dans la revue PNAS, montrent qu'une seule modification du gène entraîne cette maladie létale et que ce type de gène pourrait jouer un rôle important lors du développement cérébral.



Ravine de La Réunion où l'isolement géographique a pu contribuer à un effet fondateur
© Serge Gelabert



Dans le Sud de La Réunion, les ravines, ces larges brèches qui découpent la montagne, ont isolé par le passé une partie de la population de cette île océanique. Cette région influencée par des contraintes géographiques et socio-économiques, a connu dans son histoire des taux importants de consanguinité. En conséquence, des anomalies génétiques se sont transmises au fil des générations. L'équipe d'Alexandra Henrion Caude s'est penchée sur les origines génétiques d'une maladie grave, baptisée "Ravine", puisqu'elle se manifeste essentiellement dans les populations en bordure de ravines. Elle touche certains enfants de La Réunion avant leur premier anniversaire. Ils présentent une anorexie infantile accompagnée de vomissements incontrôlables, ainsi qu'une disparition progressive de la matière blanche du cerveau, qui rend la maladie létale. « Depuis Darwin, les îles sont surtout reconnues pour la richesse de leur faune et de leur flore, mais elles sont aussi, du fait de leur isolement, un creuset remarquable pour l'étude des maladies génétiques » indique Alexandra Henrion Caude, chargée de recherche Inserm et coordinatrice de cette étude.

Les gènes, dans leur définition classique, ne représentent qu'une infime partie du génome humain. La moitié de celui-ci est composée de séquences d'ADN répétitives dont des gènes dits "sauteurs". Les répercussions de leurs variations ont été peu explorées par le passé. Dans cette étude, Alexandra Henrion Caude et François Cartault, généticien du CHU de La Réunion et leurs collaborateurs, ont analysé le profil génétique de 9 familles dont certaines

présentent plusieurs enfants atteints. Ils ont identifié une mutation ponctuelle commune aux enfants atteints du syndrome Ravine sur un de ces gènes "sauteurs". Si l'enfant hérite de chacun de ses parents de la mutation, il contracte la maladie. En observant cette unique variation, les chercheurs ont révélé l'existence d'un long ARN non-codant mutant qui entraîne cette maladie neurologique.

Les chercheurs ont mimé la diminution de production de l'ARN non-codant observée dans le cerveau malade et ont constaté l'induction de la mort neuronale. La mutation identifiée est localisée dans une structure d'ARN en forme d'"épingle à cheveu". S'appuyant sur la structure de cet ARN, l'équipe de recherche propose différentes hypothèses sur l'implication de ce gène "sauter" dans le maintien de l'équilibre neuronal : édition de l'ARN, maturation en petit ARN (microARN), et/ou fonctionnement passant par des protéines spécifiques (PIWI, SRP).

"Il s'agit de la première démonstration associant une maladie héréditaire humaine à une mutation ponctuelle dans ce type de gène "sauter", transcrit comme long ARN non-codant", explique Alexandra Henrion Caude.

Ses travaux récents suggèrent une dynamique intracellulaire de ces ARN non codants, via la démonstration d'une localisation de certains petits ARNs dans les mitochondries, ainsi que l'importance du dosage de ces ARNs au cours du développement humain.

"L'histoire du peuplement de l'île océanique de La Réunion explique en partie l'histoire du syndrome Ravine. Avec notre étude, ses origines génétiques sont précisées et nous suggérons que les gènes "sauteurs" modifient des réseaux complexes du fonctionnement cérébral humain.", conclut la chercheuse.

Sources

Mutation in a primate-conserved retrotransposon reveals a noncoding RNA as a mediator of infantile encephalopathy

François Cartault^{a,b,1}, Patrick Munier^a, Edgar Benko^c, Isabelle Desguerre^d, Sylvain Hanein^b, Nathalie Boddaert^e, Simonetta Bandiera^b, Jeanine Vellayoudom^a, Pascale Krejbich-Trotot^f, Marc Bintner^g, Jean-Jacques Hoarau^f, Muriel Girard^b, Emmanuelle Génin^h, Pascale de Lonlay^b, Alain Fourmaintraux^{a,i}, Magali Naville^j, Diana Rodriguez^k, Josué Feingold^b, Michel Renouilⁱ, Arnold Munnich^{b,l}, Eric Westhof^m, Michael Fähring^{c,2}, Stanislas Lyonnet^{b,l,2}, and Alexandra Henrion-Caude^{b,1}

^a Département de Génétique and ^f Groupe de Recherche Immunopathologies et Maladies Infectieuses, Université de La Réunion, Centre Hospitalier Régional de La Réunion, 97405 Saint-Denis, La Réunion, France;

^b Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U781 and Imagine Foundation, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, 75015 Paris, France;

^c Institut für Vegetative Physiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, D-10115 Berlin, Germany;

^d Département de Neurologie Pédiatrique,

^e Département de Radio-Pédiatrie and INSERM Unité Mixte de Recherche (UMR)-1000, and ^l Département de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France; and ^g Département de Neuroradiologie and ⁱ Département de Pédiatrie, Centre de Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares, Centre Hospitalier Régional de La Réunion, 97448 Saint-Pierre, La Réunion, France;

^h INSERM U946, Fondation Jean Dausset, Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, 75010 Paris, France;

^j Dynamique et Organisation des Génomes Group, Centre National de la Recherche Scientifique UMR8541, Ecole Normale Supérieure, 75005 Paris, France;

^k Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 75012 Paris, France; and ^m Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, 67084 Strasbourg, France

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS,

online : <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1111596109>

Contact chercheur

Alexandra Henrion Caude, PhD

Unité Inserm 781 - Equipe MiRiFix

Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement

Département de Génétique Médicale

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75730 Paris CEDEX 15

alexandra.caude@inserm.fr

01 44 49 48 78

Contacts presse

Juliette Hardy

presse@inserm.fr

Alice Tschudy et Pierre-Yves Clausse

presse@parisdescartes.fr