

UN GÈNE « ÉBRÉCHÉ » DÉTIENT LA CLÉ D'UNE ANOMALIE CONGÉNITALE

par Liz Warwick

Le syndrome de Cornelia de Lange (SCDL) est une maladie génétique qui atteint environ un enfant sur 10 000. Portant le nom du pédiatre hollandais qui en a le premier identifié les symptômes, elle déconcerte depuis longtemps chercheurs et familles. Le SCDL produit une variété de symptômes, dont des déficiences cognitives, des troubles de la croissance, des anomalies des membres, des problèmes alimentaires, ainsi que des anomalies faciales caractéristiques. Les symptômes peuvent être légers à sévères, rendant ainsi le diagnostic difficile.

Cependant, des travaux innovateurs, effectués par des chercheurs du Canada et des États-Unis, ont identifié le gène responsable de nombreux cas de SCDL. Cette découverte permet non seulement un diagnostic plus précoce de cette maladie, mais elle ouvre également la voie à une meilleure compréhension d'autres anomalies congénitales d'origine génétique.

Les chercheurs ont analysé le génome (la constitution génétique de l'ADN d'un individu) de familles, dont plusieurs membres sont atteints du SCDL. Ils ont finalement isolé quatre régions clés et sont parvenus à identifier des mutations dans un gène de grande taille qu'ils ont appelé NIPBL, ce qui signifie *Nipped B-like*. Chez les drosophiles, les mutations d'un gène analogue, le gène *Nipped-B*, peuvent produire une aile anormale qui semble être « ébréchée » ou avoir été mordue. Le gène *Nipped-B* règle, chez les insectes comme chez les hommes, des signaux biologiques qui affectent le développement de nombreux systèmes du corps.

UN GÈNE QUI DÉTIENT LA CLÉ D'AUTRES MALADIES

« L'identification du gène NIPBL ouvre la voie à un diagnostic plus rigoureux du SCDL », dit le Dr Ian Krantz, de la Division of Human Genetics du Children's Hospital of Philadelphia, un des chercheurs principaux de cette étude. « La découverte d'une modification du gène du SCDL — une "mutation", comme nous l'appelons — nous permet de contrôler les parents pour savoir s'ils en sont

porteurs et de proposer aux familles inquiètes un dépistage prénatal », dit le Dr Krantz. Toutefois, la grande majorité des enfants présente une nouvelle mutation, non héréditaire, du NIPBL. Le Dr Krantz, qui dirige la seule clinique au monde à proposer des services complets aux enfants atteints du SCDL, ajoute que la découverte du gène a augmenté l'importance d'étudier ses effets. « Comme le NIPBL est un interrupteur principal qui règle en aval de nombreux gènes, un de nos objectifs consiste à cerner ces cibles en aval », explique-t-il. « Nous pourrions ainsi isoler les gènes responsables des différentes manifestations du SCDL, comme les anomalies cardiaques congénitales isolées, les fissures palatines, les pertes auditives, etc. Tout ceci se traduira par une amélioration des

diagnostics et de la gestion pour des enfants et des familles touchés par le SCDL. »

UN MEILLEUR DIAGNOSTIC EST DÉSORMAIS POSSIBLE

« La découverte du gène NIPBL est d'une importance cruciale pour les familles qui ne savent peut-être pas que leur enfant souffre de cette maladie », explique Kalia Kellogg, directrice des communications de la Cornelia de Lange-USA Foundation. « Ces familles passent parfois des années à la recherche d'un diagnostic exact du SCDL, surtout si les symptômes de l'enfant sont légers. Les tests génétiques vont résoudre ce problème », ajoute-t-elle. « Ils permettront aux parents d'avoir accès à des interventions et à des thérapies qui pourront améliorer à long terme le développement intellectuel, comportemental et physique des enfants. » Ces tests réconfortent également les familles dans une certaine mesure : « Cela permet aux familles de comprendre que cette maladie est la conséquence d'une mutation génétique aléatoire. Ce n'est pas quelque chose qu'elles ont ou n'ont pas fait pour leur enfant », conclut Kalia Kellogg. 🐾

« Cela permet
aux familles de
comprendre que
cette maladie est
la conséquence
d'une mutation
génétique aléatoire.
Ce n'est pas quelque
chose qu'elles ont ou
n'ont pas fait pour
leur enfant »



Réf.: Krantz ID, McCallum J, Descipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk MJM, Toriello H, Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawachi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila* *Melanogaster* *Nipped-B*. *Nature Genetics* 2004;36(6):631-635.