

# La recherche

## le point de la recherche génétique sur la trisomie 21

Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes humains (1,5 % de l'ensemble des chromosomes). Il contient entre 500 et 800 gènes. Chez une personne porteuse de trisomie 21, il y a dans les cellules trois chromosomes 21 au lieu de deux (Figure 1). L'excès des gènes du chromosome 21 qui résulte de cette trisomie 21 entraîne une synthèse accrue des ARN messagers et des protéines synthétisées par ces gènes.

**B**ien que l'on assiste actuellement à la fois au progrès et à la généralisation des tests de dépistage en cours de grossesse, la trisomie 21 (Down Syndrom pour les anglo-saxons) reste la plus fréquente des maladies congénitales, puisque près d'un nouveau-né sur 1000 en est affecté. C'est également la cause la plus fréquente de retard mental d'origine génétique. Les manifestations cliniques de la trisomie 21 sont variables d'une personne à l'autre, associant des modifications de la morphogénèse de la face, des membres et fréquemment des organes (cœur, intestin), un retard de croissance, une hypotonie et une hyperlaxité ligamentaire. Le retard psychomoteur est variable mais constant. A l'âge adulte, certains signes de vieillissement somatique apparaissent précocement (comme par exemple sécheresse de la peau, une cataracte) et l'on observe dans le cerveau des modifications anatomiques et biochimiques qui ressemblent à celles décrites dans la maladie d'Alzheimer.

Quels gènes et donc quelles protéines contribuent à la genèse de ces symptômes ? En particulier, saura-t-on un jour quels sont les mécanismes biologiques responsables du retard mental ? Les chercheurs n'ont pas encore de réponse mais les progrès actuels en biologie sont tels qu'ils savent que cet objectif n'est pas utopique. Ces dernières années ont vu en effet émerger la découverte progressive des gènes du chromosome 21 qui pourrait un jour déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques.

*Certaines régions du chromosome 21 ont un rôle déterminant dans la symptomatologie de la trisomie 21.*

Une des étapes vers l'identification des gènes qui pourraient jouer un rôle dans la Trisomie 21 consiste à délimiter aussi précisément que possible les régions du chromosome 21 associées à tel ou tel signe de la trisomie 21. Ceci est possible en étudiant de très rares personnes porteuses de trisomie 21 partielle, c'est à dire que seule

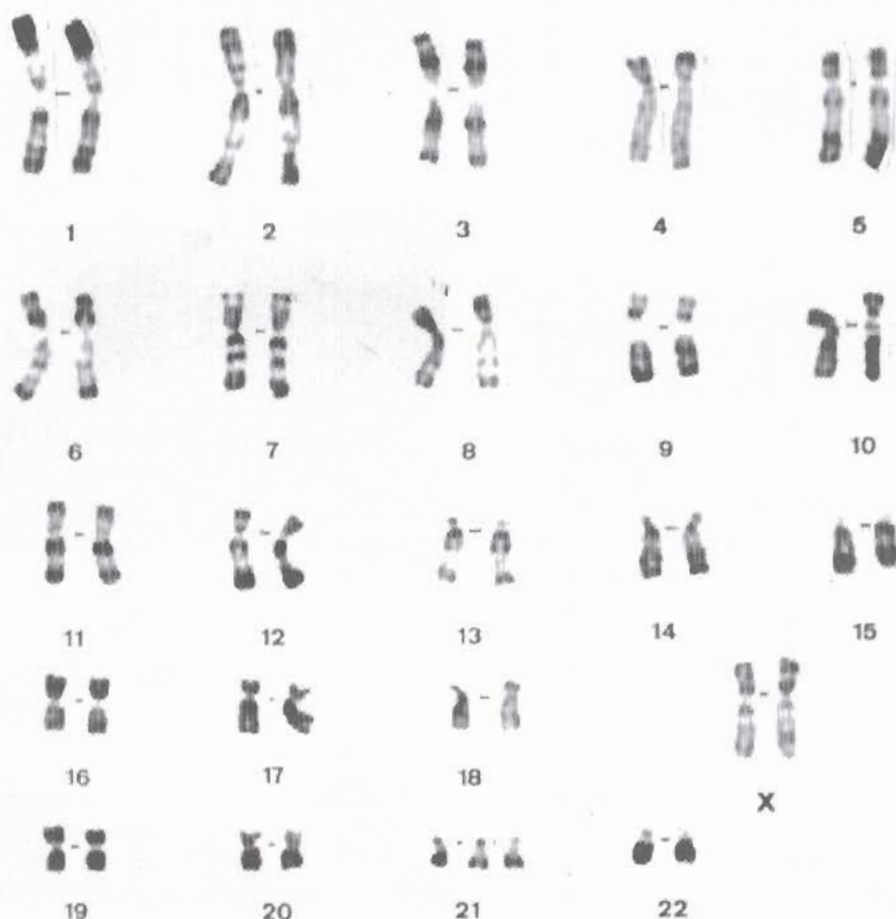


FIGURE 1 : CARYOTYPE (ENSEMBLE DES CHROMOSOMES) D'UNE PERSONNE DE SEXE FÉMININ (ON VOIT 2 CHROMOSOMES X) PORTEUSE D'UNE TRISOMIE 21 (ON VOIT 3 CHROMOSOMES 21 AU LIEU DE 2).

une partie du chromosome 21 est chez elle en excès. En mettant en parallèle l'examen clinique de ces personnes et la partie du chromosome 21 qui est en surplus, il est possible d'attribuer à l'excès de telle ou telle région du chromosome 21 les différents signes cliniques observés. C'est ainsi que l'on a découvert le rôle prépondérant de la région 21q22.2 dans de nombreux signes de la Trisomie 21, en particulier dans le retard mental. Cette région a été dénommée DCR1 (Down Syndrom Chromosome région-1). La figure 2 décrit le chromosome 21 et plusieurs des régions impliquées dans divers aspects de la trisomie 21 : les aspects morphologiques, l'hypotonie musculaire, les cardiopathies congénitales et le retard mental. Des gènes en dehors de ces régions contri-

buent aussi à certains aspects de la trisomie 21. Par exemple, l'étude de souris transgéniques (souris chez lesquelles on a introduit un gène étranger) révèle que l'excès du gène APP (amyloïd precursor protein) participe sans aucun doute à l'apparition constante dans la Trisomie 21 après 40 ans de modifications cérébrales qui ressemblent à celles de la maladie d'Alzheimer. De même, l'excès de SOD1 (superoxyde dismutase-1) concourt à l'apparition précoce de certains signes de vieillissement. Il est par ailleurs évident que plusieurs gènes doivent contribuer à la genèse du retard mental.

*Répertoire des gènes du chromosome 21*

La recherche des gènes du chromosome 21, en particulier dans les régions d'intérêt

pour les signes de la Trisomie 21, a pu être entreprise grâce aux outils de la génétique moléculaire et un programme multinational de séquençage du chromosome 21 s'achève en ce moment. C'est ainsi que l'on va disposer demain d'un répertoire quasi complet des gènes du chromosome 21. On en connaît déjà près de 200.

Mais connaître la séquence des gènes n'est pas tout. Connaître de ceux-ci. Tout aussi important est de préciser leur rôle dans l'organisme. Ce travail de recherche sur le rôle des gènes dans la formation et le maintien des organismes vivants est un des défis de la recherche contemporaine. Ainsi, parmi les 200 gènes aujourd'hui répertoriés, il y en a à peu près un tiers pour lesquels nous connaissons clairement le rôle biologique ; pour un autre tiers, nous pouvons soupçonner ce rôle car ils ressemblent à des gènes connus dans d'autres organismes (souris, mouche ; verre, levures) ; pour le tiers restant, nous ne connaissons encore rien du rôle biologique.

Pour illustrer cette "chasse" aux gènes du chromosome 21, prenons l'exemple de la région DCR1. Celle-ci s'étend sur un vingtième du chromosome 21 et contient environ 30 gènes. Seuls sept d'entre eux ont un rôle biologique bien établi ou fortement soupçonné (Table 1). Parmi ces gènes, quatre sont particulièrement intéressants en regard du retard mental : SIM2 et MNB qui participent à la formation du cerveau, et GIRK2 et KIR4.2 qui régulent l'activité des cellules nerveuses. Mais reste à déterminer par quels mécanismes ces gènes assurent leur rôle, dans quelles parties du cerveau, dans quelles cellules nerveuses et pour quelle fonction cérébrale (langage, mémoire, apprentissage,...)

*Le futur : mieux définir le rôle biologique des gènes du chromosome 21 et évaluer leur responsabilité dans la trisomie 21.*

La connaissance de la fonction biologique des gènes du chromosome 21 permet de faire des hypothèses quant à leur rôle dans la pathogénie de la Trisomie 21.

Pour tester ces hypothèses, le meilleur outil dont nous disposons aujourd'hui ce sont les souris transgéniques. Nous avons vu précédemment que les souris transgéniques pour la SOD1 ou l'APP ont permis d'établir la contribution de ce gène au vieillissement et à la neuropathologie de type Alzheimer observés dans la Trisomie 21. Des souris transgéniques pour d'autres gènes du chromosome 21 reproduisent d'autres signes de la trisomie 21. Par exemple, des souris transgéniques pour les gènes SIM2 ou MNB présentent des difficultés à certains tests d'apprentissage et de mémoire.

D'autres souris-modèles de la trisomie 21 sont également étudiés ; ce sont les souris trisomiques 16 partielles ; en effet le chromosome 16 de souris est en partie l'équivalent du chromosome 21. Ces souris présentent également des modifications des tests d'apprentissage et de mémoire.

Les souris transgéniques et trisomiques 16 ainsi que d'autres modèles de surexpression des gènes du chromosome 21 (cellules en culture, verres, mouches...) vont nous permettre de mettre à jour les mécanismes responsables des signes cliniques de la trisomie 21 et en particulier du retard mental. Et l'on peut raisonnablement prédire que ces progrès dans la compréhension de la trisomie 21 déboucheront sur des nouvelles approches thérapeutiques de la trisomie 21.

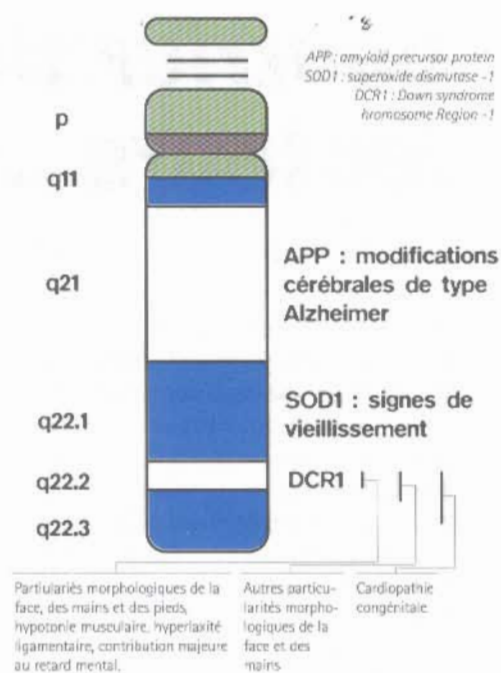


FIGURE 2 : DEUX GÈNES (APP ET SOD1) ET TROIS RÉGIONS DU CHROMOSOME 21 ASSOCIÉES AUX SIGNES DE LA TRISOMIE 21

*Je voudrais exprimer mes remerciements aux personnes suivantes pour leur contribution au travail présenté dans ce chapitre: Abramowski V, Ait Ghezala G, Blouin JL, Casanova M, Ceballos-Picot I, Chamoun Z, Chettouh Z, créau N, Crété N, Dahmane N, Delabar JM, Dufresne-Zacharia MC, Fayet E, Gassanova-Maugenre S, Gosset P, London J, Lopes C, Maunoury C, Nicole A, Paris D, Rabatel N, Rahmani Z, Thierry E, Toyama K, Vayssettes C, Vialard F, Yaspo ML, et à M.C Chasset pour le secrétariat. Ce travail a été réalisé financièrement grâce au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), au Ministère de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie (MENRT), EC Grants CT93-GENE0015 et BMH4-CT96-0554 (UE), à l'Association française contre les Myopathies (AFM), à la fondation J. Jeune, à l'Université René Descartes (Paris V) et la faculté de Médecine Necker-Enfants Malades.*

DR PIERRE MARIE SINET,  
CNRS, Faculté de Médecine Necker

Gène	Ressemble à	Rôle biologique connu ou supposé
CAF 1 P 60	Sous-unité P 60 du facteur 1 d'assemblage de la chromatine.	Réplication, transcription, et réparation de l'ADN.
SIM2	Gène "single minded" de la Drosophile.	Formation du cerveau, du crâne et de la face.
HCS	Enzyme holocarboxylase synthétase.	Incorpore la biotine (Vitamine) dans les carboxylases (enzymes du métabolisme).
TPRD	Gène contenant un motif répété Tetratricopeptide retrouvé dans d'autres gènes chez le rat et la levure.	Contrôle de la division des cellules.
MNB	Gène "minibrain" de la Drosophile.	Formation du cerveau, contrôle de la prolifération cellulaire.
GIRK2	Canal potassium.	Excitabilité des cellules nerveuses.
KIR4.2	Canal potassium.	Excitabilité des cellules nerveuses.

TABLE 1 : GÈNES "CONNUS" DE LA RÉGION DCRT DU CHROMOSOME 21.