



Une équipe genevoise identifie l'un des gènes responsables de la localisation des organes et du syndrome de Kartagener

Date: Friday 30 August @ 08:25:30
Sujet: coup d'oeil / médecine

Des chercheurs de la Division de génétique médicale de la Faculté de médecine de l'Université de Genève et des HUG a identifié l'un des gènes – le troisième connu – dont les mutations peuvent provoquer le syndrome de Kartagener. Cette maladie génétique rare, décrite en 1933 par le médecin zurichois Manes Kartagener, se signale par des inversions des organes thoraciques et abdominaux (situs inversus) et des affections respiratoires fréquentes.

2403

Des chercheurs de la Division de génétique médicale de la Faculté de médecine de l'Université de Genève et des HUG a identifié l'un des gènes – le troisième connu – dont les mutations peuvent provoquer le syndrome de Kartagener. Cette maladie génétique rare, décrite en 1933 par le médecin zurichois Manes Kartagener, se signale par des inversions des organes thoraciques et abdominaux (situs inversus) et des affections respiratoires fréquentes. Elle est due à un défaut de mobilité des cils vibratiles de l'organisme (dyskinésie ciliaire primaire). Le situs inversus s'explique par le rôle des cils dans le positionnement des organes au cours du développement embryonnaire. Les généticiens genevois, qui ont publié leur découverte le 6 août (PNAS 2002 ; 99 : 10282-6), avaient déjà montré que les anomalies de la mobilité ciliaire peuvent avoir de multiples causes génétiques, et que les gènes touchés ne se situent pas dans une région unique des chromosomes. Ils avaient identifié plusieurs zones susceptibles d'abriter des gènes impliqués. Dans cette étude, ils se sont intéressés à un gène bien précis, le DNAH11. Ce gène est situé dans une région du chromosome 7 identifiée comme sensible. Il code de plus pour une protéine du système moteur des cils vibratiles et, raison supplémentaire de le suspecter, son homologue chez la souris est muté dans un modèle de situs inversus.

«Il s'agit d'un gène particulièrement grand, précise Jean-Louis Blouin, responsable du projet Kartagener à la Division de génétique médicale. Son analyse s'en trouve plus délicate, coûteuse et longue ; elle nécessite une quantité de matériel génétique relativement importante, donc des prises de sang». Grâce à la collaboration de familles touchées et d'autres groupes travaillant sur ce syndrome, les chercheurs ont pu séquencer le gène DNAH11 chez sept patients. Cinq d'entre eux présentaient des variations «normales» de la séquence génétique (polymorphismes). L'un était porteur d'une anomalie inédite, mais dont le caractère pathogène n'est pas établi, et qui pourrait n'être qu'un polymorphisme rare.

Le dernier, un enfant présentant une inversion complète des organes (situs inversus totalis), s'est avéré porteur homozygote d'une mutation grave du gène DNAH11. «Nous savons que la mutation en question est pathogène, puisqu'elle donne lieu à la production d'une forme raccourcie pratiquement de moitié de la protéine, explique Jean-Louis Blouin. La santé du malade ne nous a pas permis pour l'instant de vérifier que la mobilité des cils vibratiles était atteinte, mais la nature de la protéine exprimée par DNAH11 rend cette explication très vraisemblable».

L'équipe genevoise – composée de Lucia Bartoloni, Jean-Louis Blouin, Celia Delozier, Amit Maiti et du Pr Stylianos Antonarakis – conclut que la mutation identifiée est

responsable d'au moins l'une des formes de situs inversus totalis, et «très probablement» de dyskinésie ciliaire primaire. «Il reste beaucoup à faire, ne serait-ce que pour poursuivre l'inventaire des mutations susceptibles de causer la maladie, puis pour comprendre comment celles-ci affectent les mécanismes moléculaires, constate Jean-Louis Blouin. On peut espérer développer un outil diagnostique d'ici un nombre d'années pas trop élevé».

Moins d'une dizaine d'équipes dans le monde, la plupart en Europe, étudient le syndrome de Kartagener, qui touche moins d'une personne sur 20 000. Le groupe genevois, actif depuis huit ans, bénéficie notamment du soutien de la Fondation Milena Carvajal de Genève et du Fonds national suisse de la recherche scientifique.

Cet article vient de MedHyg.ch

www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

www.medhyg.ch/article.php3?sid=788