



Des médecins de l'ULB (Hôpital Erasme et IRIBHM) contribuent à l'identification d'un gène responsable d'un diabète congénital

Des chercheurs de l'ULB – IRIBHM, Faculté de médecine et Hôpital Erasme – ont identifié un bébé qui présentait un diabète congénital et des malformations de l'appareil digestif. En collaboration avec l'Université McGill (Montreal), les chercheurs belges ont identifié le gène causal de ce diabète. Enfin, une troisième équipe issue de l'University of California, San Francisco a précisé le rôle biologique de ce gène (RFX6) chez la souris. Les résultats de cette recherche belgo-nord américaine – l'identification d'un gène responsable d'un diabète congénital – ont été publiés dans la revue Nature du 11 février 2010.

La médecine génomique promet d'adapter préventions et traitements aux individualités biochimiques de chacun. Une telle approche est déjà d'application dans certains cancers du sein ou de l'intestin, par exemple. Toutefois elle reste limitée par notre compréhension encore très incomplète des mécanismes moléculaires des maladies. Cette compréhension est parfois grandement accélérée par l'observation de maladies rares, dues au défaut particulier d'un seul gène du génome. De telles maladies suivent une hérédité simple, obéissant aux lois de Mendel. Plusieurs milliers de telles maladies génétiques rares ont été décrites. Pour la majorité d'entre elles, le gène causal reste à découvrir. On pense que, pour chacun des 30.000 gènes de notre génome, il existe sur la planète au moins une personne qui en présente le défaut héréditaire.

Le Service de Génétique médicale de l'Hôpital Erasme a développé les compétences cliniques qui lui permettent de poser les diagnostics de maladies même extrêmement rares, qui n'ont par exemple été observées que chez quelques patients sur la planète depuis des décennies, et d'en décrire de nouvelles.

Comprendre ensuite la cause moléculaire de ces maladies demande une autre approche, consistant à identifier le gène muté chez les malades par des techniques d'analyse de l'ADN, en laboratoire de recherche.

C'est cette approche intégrée de clinique (diagnostic précis de maladies génétiques rares) et d'analyse moléculaire (localisation dans le génome puis identification du gène responsable) qui a contribué à l'identification d'un nouveau gène impliqué dans le développement du système digestif, et plus particulièrement des îlots de Langerhans du pancréas et de leurs cellules beta productrices d'insuline, gène dont le défaut cause un diabète congénital.

Le Dr Julie DESIR, du Service de Génétique médicale dirigé par Marc ABRAMOWICZ, et le Dr Serge VANDEN EIJNDEN, du Service de Néonatalogie, ULB-Hôpital Erasme, ont observé chez un nouveau-né gravement malade, un ensemble d'anomalies congénitales composant le syndrome très rare de Martinez-Frias : essentiellement un diabète congénital et certaines malformations de l'appareil digestif. Ce bébé était issu de parents consanguins, cousins germains, en bonne santé, indiquant chez lui une cause génétique transmise sur le mode récessif autosomique. De façon intéressante, on notait dans la famille proche, de nombreux antécédents de diabète ou d'intolérance glucidique chez les parents et leurs frères, soeurs, oncles ou tantes. On pouvait postuler que le gène responsable, encore inconnu, jouait un rôle majeur dans le développement des îlots de Langerhans et la production d'insuline, causant le syndrome complet de Martinez-Frias chez le bébé homozygote et favorisant le diabète courant, non-syndromique, chez les hétérozygotes.

En pariant que la consanguinité des parents était responsable de la maladie du bébé, on pouvait identifier les zones du génome homozygotes pour des marqueurs polymorphes, hors desquelles le gène causal ne devait logiquement pas se trouver. Une région du chromosome 6, parmi d'autres, montrait une homozygotie chez le petit malade. Ce cas a rappelé aux chercheurs belges un autre cas observé 15 ans plus tôt, où une agénésie spécifique des cellules beta des îlots était associée à une anomalie particulière du chromosome 6 : l'isodisomie paternelle (présence d'un chromosome paternel en double, au lieu d'un chromosome paternel et d'un maternel).

Un cas unique ne suffisant pas à identifier le gène, l'équipe de l'ULB a contacté le laboratoire de C. Polychronakos, Université McGill, Montreal, Canada, qui avait rapporté d'autres cas du même syndrome. L'analyse commune de 5 malades provenant de 5 familles différentes a finalement permis d'identifier le seul gène montrant une mutation homozygote chez tous, le gène RFX6 situé sur le chromosome 6.

Dans le même temps, le groupe de Michael German, University of California, San Francisco rapportait l'étude d'une souris invalidée pour le gène orthologue murin, Rfx6, encodant un facteur transcriptionnel exprimé dans l'endoderme primitif aux stades précoces du développement, puis restreint au pancréas et quelques autres foyers endodermiques, dès avant la naissance, puis aux îlots pancréatiques chez les souris adultes. Les souris homozygotes montraient un diabète congénital et des anomalies digestives étonnamment superposables à celles du syndrome humain. Des études complémentaires montraient que Rfx6 agissait en aval d'un autre facteur de transcription, Neurogenin 3, pour induire la différenciation de certaines cellules des îlots pancréatiques en cellules beta, productrices d'insuline. Les résultats de cette recherche

associant l'ULB, l'University McGill et l'UCSF sont publiés dans la revue Nature de ce 11 février 2010.

Ces nouvelles données moléculaires rapprochent peut-être les chercheurs de la génération de cellules beta pour transplantation à des patients diabétiques. Elles sont directement utiles aux familles concernées, rendant possibles des diagnostics prénataux et pré-implantatoires. Elles présagent des progrès dans la catégorisation et la prise en charge thérapeutique plus spécifique, de sous-groupes de patients atteints de diabète commun. En effet, les résultats de vastes études d'association génétique (Genome-Wide Association Studies) de ces dernières années ont montré que de nombreux gènes impliqués dans la susceptibilité au diabète courant - qui touche 5% de la population du monde occidental - n'étaient autres que des gènes dont les défauts complets causent des formes très rares de diabète héréditaire et syndromique.

Cette recherche a été possible à l'ULB grâce au Fonds Erasme qui soutient depuis des années, les efforts de recherche du Laboratoire de Génétique Médicale (IRIBHM, Faculté de médecine de l'ULB) pour identifier des mutations génétiques jusqu'alors inconnues, responsables de maladies rares.

Contact scientifique

Marc Abramowicz
Service de génétique médicale, ULB-Hôpital Erasme
Tél : +32 (0)2 555 64 30
Email : marcabra@ulb.ac.be

Communication Recherche

Nathalie Gobbe, email : ngobbe@ulb.ac.be
Nancy Dath, email : ndath@ulb.ac.be

La campagne nationale du neurodon débute le 8 mars 2010 - 10 ans au service de la recherche sur le cerveau : état des lieux et nouveau défi !

Pour son dixième anniversaire, la FRC et le neurodon font un « état des lieux » et se lancent un nouveau défi : dépasser les dix millions d'euros de financements accordés par leur intermédiaire à la recherche sur le cerveau entre l'année du 1er neurodon et la fin 2010.

10 ans, 200 financements et près de 10 millions d'euros attribués

Créée en 2000, la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) célèbre tout au long de l'année son dixième anniversaire ; dix ans et près de dix millions d'euros de financements collectés au profit de la recherche sur le cerveau dans le cadre du neurodon !

Reconnue d'intérêt général depuis 2002, la FRC a été fondée par quatre associations (ARSEP, ARS, France Parkinson et France Alzheimer) et une fondation (FFRE, Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie). Six autres associations en sont depuis devenues partenaires : Aramise (atrophie multisystématisée), Amadys (dystonies), Huntington France (chorée de Huntington), ARTC (Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales), France AVC (accidents vasculaires cérébraux) et la Fondation motrice (infirmité motrice d'origine cérébrale).

La FRC organise ses activités autour du neurodon, collecte de fonds qu'elle anime tout au long de l'année auprès des entreprises et du grand public. Elle y associe une campagne de sensibilisation, menée en partenariat avec la Semaine du Cerveau, et un slogan : « Investissons dans l'ordinateur le plus précieux au monde : le cerveau ».

Depuis sa création en 2000, la FRC a ainsi accordé plus de 200 financements, et n'entend pas en rester là ! Pour cette année 2010, en effet, l'Association et son parrain Christophe MALAVOY ont décidé de se fixer un objectif ambitieux : dépasser la barre des dix millions d'euros attribués par la

FRC, depuis sa création, à la recherche en neurosciences !

De nouveaux outils de sensibilisation

Notez que la FRC a mis en place cette année plusieurs nouveaux outils de communication pour sensibiliser le grand public et les entreprises à l'importance de soutenir la recherche sur le cerveau :

1 Un numéro hors série "10ème anniversaire" de la revue "Recherche en Tête", avec un rôle inédit pour son parrain Christophe MALAVOY : celui de rédacteur en chef. Dans ce numéro spécial, vous pourrez notamment découvrir des données concrètes sur les avancées fondamentales et cliniques de ces dix dernières années, sur les financements attribués par la FRC, l'organisation de la recherche en neurosciences dans notre pays... et des témoignages de personnalités, chercheurs, lauréats, patients, donateurs...

2 Deux nouveaux messages d'appel à dons radio par Audrey PULVAR et Christophe MALAVOY, enregistrés en partenariat avec le CFPJ ;

3 Une série de courts-métrages réalisés pour la FRC par des étudiants du Master cinéma de l'Université Paris Sorbonne V sous la houlette du réalisateur NT. BINH et sur sélection d'un jury de professionnels qui se réunira fin avril début mai 2010...

... sans oublier les guides "dix petits exercices...", "le cerveau notre machine à apprendre", les appels à dons, affiches, flyers, bannière internet et auto-collants.

Le neurodon et la FRC sont devenus en dix ans des acteurs incontournables de la communauté scientifique française.

Pour en savoir plus :

Email : contact@frc.asso.fr
Web : www.neurodon.fr ou www.frc.asso.fr