

MALADIE DE CROHN

Une mutation pas si silencieuse

On les appelle les « mutations synonymes » : les gènes qui en sont affectés fonctionnent apparemment normalement. Mais des travaux menés sur la maladie de Crohn montrent qu'elles peuvent influencer l'action des micro-ARNs. Un phénomène qui pourrait être associé à de nombreuses autres pathologies.

Mutation silencieuse

Mutation qui ne modifie pas la séquence de la protéine finale car soit située sur une région non codante de l'ADN, soit codant pour le même acide aminé. On parle dans ce dernier cas de mutation synonyme.

Autophagie

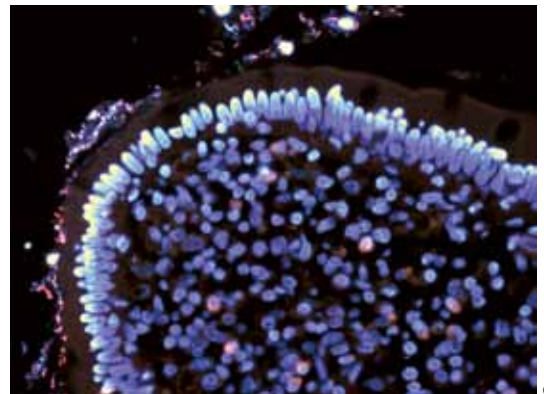
Mécanisme permettant à la cellule de digérer une partie de son contenu : cytoplasme, protéines, organites cellulaires, mais aussi bactéries.

La maladie de Crohn est entourée de beaucoup de mystère. Cette inflammation du tube digestif serait liée à l'incapacité du système immunitaire à tolérer les bactéries naturellement présentes dans l'intestin. Elle pourrait aussi résulter de la présence de bactéries plus ou moins opportunistes. « C'est une maladie complexe, avec à la fois des facteurs génétiques, immunologiques, microbiens et environnementaux », souligne Patrick Brest (☛). Plus de 70 polymorphismes génétiques ont été identifiés. »

Un patient sur cinq présente une mutation sur le codon 313 du gène *IRGM*, qui code pour une protéine impliquée dans l'élimination des bactéries intracellulaires. Il s'agit de la substitution d'une cytosine par une thymine, mais elle ne change pas la séquence de la protéine, car les triplets TTG et CTG codent tous deux pour une leucine. Donc même acide aminé, même protéine *in fine*. En apparence, rien ne permettait donc d'expliquer la prédisposition à développer la maladie liée à cette mutation. Mais des chercheurs français (☛) viennent d'apporter un éclairage nouveau sur cette mutation silencieuse (☛) en testant l'implication de micro-ARNs (miARN).

Un meilleur pronostic

Ils ont analysé les séquences d'une vingtaine de nucléotides comprenant le nucléotide 313 C ou T alternativement, et les ont comparées aux séquences connues de miARNs. Résultat : une famille de miARNs a été trouvée qui, *in vitro*,



© NADIA VASQUEZ/CNAM

s'est révélée avoir peu d'affinité pour la forme mutée de l'ARNm de l'*IRGM*, dont la traduction n'était plus freinée. « À une base près, le miARN se fixe ou ne se fixe pas sur l'ARN messenger », explique Patrick Brest. Nous avons apporté pour la première fois la preuve qu'une mutation synonyme, en jouant sur des miARNs, pouvait influencer des maladies graves. Toutes les autres mutations synonymes sont donc à reconsidérer. Elles pourraient aussi contribuer à l'apparition d'autres maladies fréquentes ou rares. »

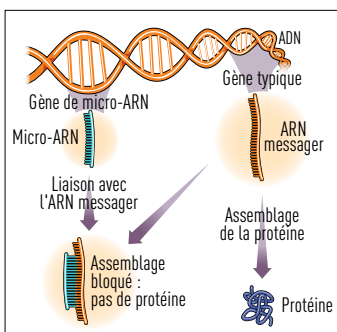
Muqueuse intestinale et son cortège de bactéries chez un patient atteint de la maladie de Crohn

Concernant la maladie de Crohn, cette découverte permettra sans doute d'améliorer le pronostic et le suivi des patients. « Des traitements visant une restauration du processus d'autophagie (☛) pourraient être envisagés dans le futur pour certains malades présentant une mutation sur le gène *IRGM* », prévoit Paul Hofman (☛). Quant à « cartographier » le génome d'individus sains pour prédire un risque de déclencher la maladie de Crohn, le chercheur est catégorique : « Cela ne servirait à rien et surtout pourrait inutilement alerter les individus. Même avec des vrais jumeaux, on peut avoir le cas où un jumeau déclenche la maladie et l'autre non. » La résolution de cette énigme fait apparaître cependant de nouvelles zones d'ombre. Pourquoi l'élimination des bactéries n'est-elle pas plus efficace avec le gène muté, puisque la protéine est produite en plus grande quantité ? La maladie de Crohn n'en a pas fini avec ses mystères. ■ Gaëlle Lahoreau

☛ Patrick Brest, Paul Hofman : unité Inserm ERI 21/Université de Nice-Sophia Antipolis, infection, inflammation et carcinogénèse


☛ P. Brest et al. *Nature Genetics* 43(3): 242-245, 30 janvier 2011

Les micro ARNs : petits mais costauds !



Dans la famille des ARNs, connaissez-vous les micro-ARNs ? Ces acides ribonucléiques simple brin d'une vingtaine de nucléotides sont sur le devant de la scène scientifique depuis une dizaine d'années. Pour preuve, leur découverte a valu le prix Nobel de médecine à deux chercheurs américains en 2006. C'est qu'ils sont pratiquement partout : chez les plantes, les animaux et dans toutes nos cellules. Petits, ils n'en sont pas moins capables de bloquer la traduction d'ARN messager en protéine.

D'où leur surnom d'ARN régulateurs ou d'ARN interférents. Chez l'homme, ils réguleraient l'expression d'au moins un cinquième des gènes.

 Dossier Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sur www.inserm.fr