

Inserm actualités n° 40, avril 1986

## **L'unité de recherche Inserm 129 "Génétique et pathologie moléculaires"**

Directeur : Axel Kahn

### **Historique et présentation générale**

Née en 1974 d'une scission de l'unité 15 de pathologie moléculaire de Georges Schapira, l'unité 129 s'est consacrée sous la direction de Jean-Claude Dreyfus à divers aspects de l'enzymologie : étude des enzymopathies congénitales, modifications iso-enzymatiques au cours du développement et du cancer, utilisation des enzymes comme témoins d'altérations post-traductionnelles au cours de la sénescence et régulation des voies métaboliques.

Progressivement, à partir de 1979, les méthodes d'investigation ont changé, faisant une part croissante à la technologie des recombinants d'ADN.

Aujourd'hui, cette unité est devenue avant tout un laboratoire de génétique moléculaire appliquée à l'étude de maladies humaines, des mécanismes de la différenciation et de la régulation de l'expression des gènes chez les animaux supérieurs. Elle compte plus de cinquante personnes dont quinze chercheurs statutaires (sept CNRS et huit Inserm) et quatre enseignants-chercheurs.

### **Objectifs**

- Maladies héréditaires et génétique humaine : le but est ici double : améliorer les méthodes de détection pré- et post-natales des maladies héréditaires, et en comprendre l'origine et les mécanismes.
- Différenciation tissulaire : les processus de différenciation comportent une succession de phénomènes d'activation et de répression des gènes dont le contrôle est perturbé au cours de la cancérisation et dont les mécanismes restent mal connus. Des régions de l'ADN situées principalement en amont des gènes semblent être les cibles de facteurs diffusibles qui, synthétisés à des moments bien déterminés de la différenciation, sont responsables de ces phénomènes coordonnés d'activation et de répression. L'objectif de l'unité est, à partir de modèles sélectionnés de différenciation tissulaire, d'analyser ces facteurs et leurs cibles.
- Régulation à court terme de l'expression des gènes : dans un tissu différencié les gènes sont soumis à des régulations rapides de leur expression, sous l'influence notamment des hormones ; celles-ci agissent soit directement, soit par l'intermédiaire de "seconds messagers". Nous désirons comprendre les mécanismes de cette action des hormones sur l'expression des gènes et, là encore, déterminer les séquences d'ADN dont la présence est indispensable à ce type de régulation.

### **Organisation des équipes de recherche**

- Équipe 1 (responsable : Livia Poenaru) : recherche et diagnostic prénatal des enzymopathies lysosomiales: elle assure l'essentiel des diagnostics pré- et post-natals des déficits en enzymes lysosomiales effectués en France. Ces maladies graves entraînent souvent des encéphalopathies et des syndromes malformatifs. À partir de cette activité d'intérêt clinique, des recherches de physiologie normale et pathologique de certains de ces systèmes sont développées.
- Équipe 2 (responsable : Jean-Claude Kaplan) : recherche sur la génétique humaine normale et pathologique, dont les axes sont les suivants :
  - génétique moléculaire du chromosome 22 normal (en particulier gène de la chaîne lambda des immunoglobulines) et pathologique (en particulier, translocations variantes du lymphome de Burkitt, syndrome de Di George et déficits en cytochrome  $\beta 5$  réductase,
  - génétique moléculaire de maladies génétiques, en particulier les myopathies de Duchenne et de Becker (diagnostic par analyse de l'ADN ; pathologie moléculaire des formes délétionnelles à manifestation myopathique, isolée ou associée à d'autres syndromes morbides ; hémophilie A (diagnostic et cartographie fine de l'extrémité du bras long du chromosome X). Cette activité comporte à la fois un aspect de transfert technologique vers le diagnostic pratique pour les maladies, susceptibles d'être étudiées par des sondes d'ADN cloné, et un aspect fondamental.
- Équipe 3 (responsables : Dominique Daegelen, Adrian Minty et Axel Kahn) : recherche sur la

régulation de l'expression génétique au cours de la différenciation normale et pathologique du muscle squelettique ; à l'aide du modèle de gènes codant pour des protéines myofibrillaires et des enzymes spécifiquement exprimées dans le muscle, cette équipe analyse les régions de contrôle de ce gène et les mécanismes de leur régulation in vivo et in vitro.

- Équipe 4 (responsables : Joëlle Marie, Arnold Munnich, Anne Weber et Axel Kahn) : recherche sur la biologie et la pathologie moléculaire de la différenciation hépatique ; outre une étude de la régulation des gènes au cours de la différenciation hépatique, similaire à celle rapportée pour la différenciation musculaire, cette équipe analyse les mécanismes du contrôle de l'expression de ces gènes par les hormones et les nutriments. La base moléculaire de l'action de l'AMP cyclique sur la transcription représente l'un des axes de recherche privilégiés.

- Équipe 5 (responsables : Françoise Phan-DinhTuy et Axel Kahn) : recherche sur les protéines kinases des cellules sanguines ; après avoir analysé les différentes protéines kinases de cellules sanguines normales et leucémiques, cette équipe s'efforce maintenant d'isoler le gène de l'une d'entre elles qu'elle a découverte. Cette nouvelle enzyme, une tyrosineprotéine kinase a la même activité catalytique que de nombreux produits d'oncogènes.

### **Endocrinologie moléculaire**

Ce thème regroupe différentes activités menées en collaboration avec d'autres laboratoires travaillant sur la structure et l'expression de gènes codant pour des hormones. Sont particulièrement étudiés les gènes codant pour la pro-opiomélanocortine, précurseur de l'ACTH (en collaboration avec Xavier Bertagna, service d'endocrinologie de l'hôpital Cochin) et l'hormone antimüllérienne (en collaboration avec l'unité Inserm 293 "Endocrinologie du développement", dirigée par Nathalie Josso).

### **Techniques utilisées dans l'unité**

Ce sont principalement toutes celles de la génétique moléculaire et de la biologie cellulaire : clonage de gène, hybridation moléculaire, séquençage nucléotidique, construction de gènes hybrides, mutagenèse in vitro, transfert de gène dans des cellules en culture, culture de cellules différenciées etc.

Des animaux transgénétiques sont créés en collaboration avec d'autres laboratoires.

L'unité conserve également une tradition de purification des protéines et d'enzymologie.

### **Perspectives**

L'évolution prévisible des recherches menées dans l'unité sera double : d'une part, améliorer et étendre les moyens d'investigation des maladies héréditaires fréquentes dont le diagnostic, notamment prénatal, implique la prise de décisions graves ; d'autre part, approfondir, à l'aide de toutes les techniques disponibles, nos connaissances sur les facteurs impliqués dans la modulation de l'expression des gènes chez les animaux supérieurs.