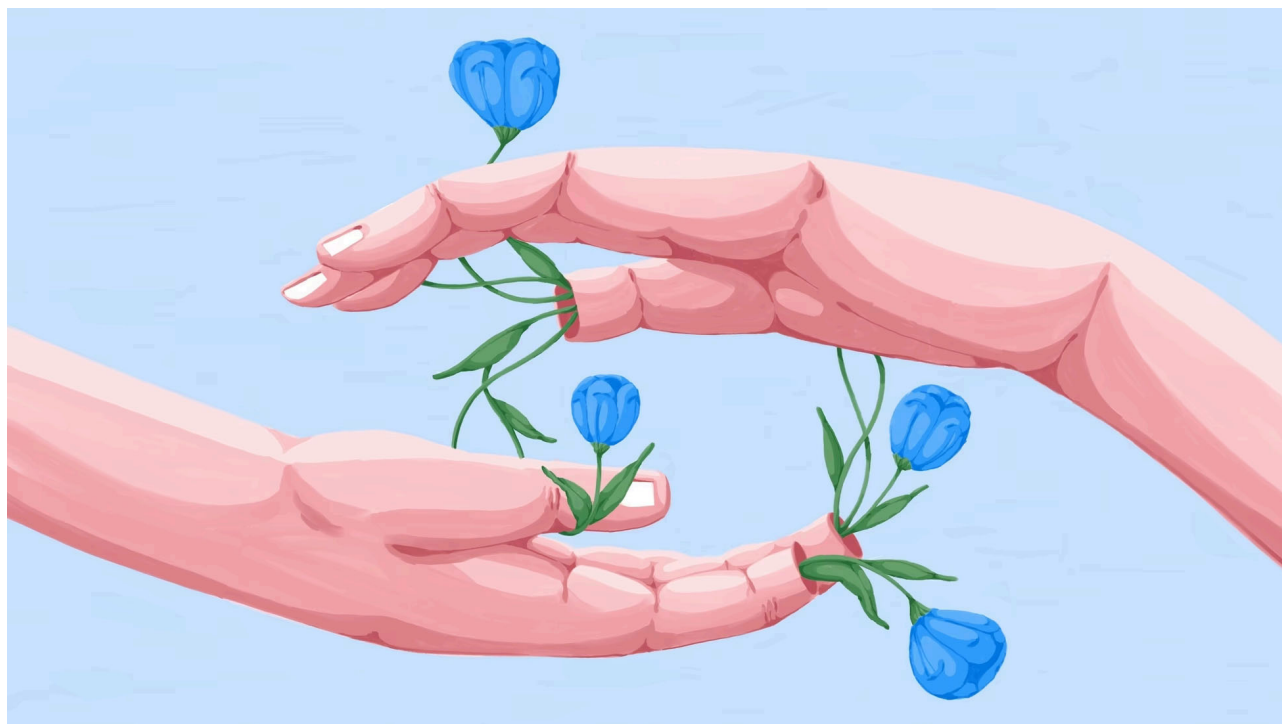


Les gènes qui pourraient annuler un diagnostic fatal

La clé du traitement des maladies génétiques pourrait être cachée dans d'autres gènes « modificateurs ».



Lorsque le troisième enfant de Ludivine Verboogen et Romain Alderweireldt est né en Belgique fin 2015, ils ont admiré ses longs doigts. Peut-être qu'un jour deviendra-t-il un pianiste célèbre, pensaient-ils. Mais bientôt, Ludivine s'inquiéta que son fils ne se développe pas aussi bien que ses deux sœurs aînées. Ses muscles semblaient faibles, et les rendez-vous de kinésithérapie auxquels elle l'emmenait trois fois par semaine ne semblaient pas aider. « Beaucoup de médecins nous disaient qu'il allait bien, qu'il n'avait rien d'anormal », se rappela Romain.

Ludivine a insisté, et peu avant que leur fils n'ait un an, elle et Romain ont découvert que ses longs doigts et son absence de tonus musculaire avaient une explication dévastatrice. Il a été diagnostiqué avec une maladie appelée syndrome de Marfan, qui implique généralement des mutations dans un gène aidant à construire le tissu conjonctif du corps. Beaucoup de personnes atteintes de Marfan sont exceptionnellement grandes — Abraham Lincoln, par exemple, aurait pu souffrir du syndrome — et présentent un risque très élevé de rupture fatale du cœur. Ludivine et Romain apprirent que leur fils avait la forme néonatale de la maladie, et on leur dit qu'il ne vivrait probablement pas plus de 16 mois.

Quand Romain a appris la nouvelle, il s'est allongé sur le sol de son bureau, submergé par l'émotion. Son patron l'a trouvé là et l'a encouragé à se relever et à commencer à chercher une solution. Peu de temps après, Romain et Ludivine sont tombés sur un nouvel article

décrivant comment les scientifiques avaient passé au peigne fin les données génétiques de plus de 500 000 personnes et identifié 13 adultes ayant défié leur destinée génétique — qui étaient vivants et en bonne santé malgré des mutations génétiques multiples ou dominantes qui causent normalement de graves maladies dès l'enfance. L'espoir de telles études, ont-ils appris, est d'identifier des gènes « modificateurs » dans le génome humain pouvant être manipulés pour atténuer ou annuler des conditions génétiques.

« J'ai vérifié si quelque chose de ce genre avait été fait sur le terrain de Marfan, et ce n'était pas le cas », a déclaré Romain. Le syndrome de Marfan est particulièrement mystérieux car les membres d'une famille portant exactement la même mutation peuvent avoir des trajectoires de santé radicalement différentes, m'a confié Catherine Boileau, généticienne à l'institut français de recherche en santé INSERM. Au sein d'une même famille, a-t-elle dit, la maladie peut apparaître à des âges très différents et avec une gravité très différente. Certaines personnes peuvent subir une déchirure fatale de l'aorte tôt dans la vie ; Leurs proches peuvent n'avoir que des symptômes légers et ne pas nécessiter une opération.

Romain commença à fouiller dans des bases de données génétiques pour voir s'il pouvait trouver des personnes avec des mutations de Marfan qui ne semblaient pas présenter de symptômes de la maladie. Il en a trouvé 122, dont 24 présentaient des erreurs dans le gène supposé être responsable de la version néonatale de Marfan. Peut-être que l'une de ces personnes, ou quelqu'un comme eux, avait dans ses gènes la possibilité d'une vie différente pour son fils.

Boileau sait par expérience que la découverte de gènes modificateurs peut ouvrir la voie à des thérapies vitales. Elle a participé à des recherches précoces sur un gène appelé *PCSK9* : il s'avère que des mutations qui diminuent l'activité du gène peuvent éviter des taux de cholestérol hyper généralement causés par des erreurs héréditaires dans un autre gène. Cette découverte a contribué à créer une classe de médicaments imitant les effets de la *désactivation du PCSK9*.

Les gènes modificateurs jouent également un rôle dans la drépanocytose, l'un des troubles héréditaires les plus courants au monde. Dans cette maladie, le corps produit une forme anormale de la molécule transportant l'oxygène, l'hémoglobine. Les scientifiques ont identifié des mutations génétiques responsables de la drépanocytose il y a des décennies, mais vers le milieu des années 2000, ils ont commencé à découvrir des gènes modificateurs, dont un qui pourrait aider à relancer la production d'hémoglobine. Normalement, ce gène modificateur supprime la création d'un second type d'hémoglobine, généralement produite uniquement pendant le développement fœtal ; La répression du gène incite les cellules à recommencer à produire la forme fœtale de l'hémoglobine, qui sert de secours. L'une des toutes premières thérapies d'édition génétique approuvées par la FDA pour la drépanocytose agit précisément en désactivant ce gène modificateur.

Ces dernières années, de plus en plus de groupes scientifiques ont identifié des valeurs génétiques aberrantes susceptibles de posséder des variantes utiles de gènes modificateurs. Une étude publiée en mars par des chercheurs de Singapour et d'Australie, par exemple, a examiné les génomes de près de 10 000 personnes en bonne santé et a recherché des erreurs dans plus de 1 600 gènes associés à des maladies pédiatriques graves. Ils ont trouvé neuf individus âgés de 12 à 62 ans qui ne présentaient aucun signe

de maladie malgré un profil ADN présumé responsable de graves problèmes de santé durant l'enfance. Le mois dernier, des chercheurs ont présenté de nouvelles données lors de la Conférence européenne de génétique humaine, au cours de laquelle ils ont recherché 15 conditions génétiques chez environ 900 000 individus et ont constaté que, pour certaines maladies, le degré de gravité est plus variable qu'on ne le pensait auparavant.

La recherche qui a d'abord inspiré Ludivine et Romain faisait partie d'un effort appelé le Resilience Project, dirigé par des scientifiques de l'Icahn School of Medicine à Mount Sinai et qui a été interrompu pendant plusieurs années. Stephen Friend, médecin-chercheur qui a contribué à lancer le projet original, m'a dit qu'il y a dix ans, il était difficile de confirmer les effets bénéfiques des gènes modificateurs suspectés, mais l'avènement de techniques telles que l'édition CRISPR a rendu la réalisation de tels tests bien plus facile. Aujourd'hui, les scientifiques derrière le projet cherchent à le relancer. Dans cette nouvelle version, le projet appliquera des outils d'IA pour analyser plus de 2 millions de génomes pour plus de 500 maladies rares et ultra-rares, m'a expliqué Eric Schadt, biologiste computationnel à l'Icahn School of Medicine. Schadt travaille avec Friend, et ils ont constitué une équipe qui couvre plusieurs institutions ; Leur objectif est d'identifier les gènes modificateurs des valeurs aberrantes et de développer des médicaments qui répliquent leurs effets bénéfiques. Dans un article publié la semaine dernière, Friend et d'autres scientifiques notent que des gènes modificateurs qui suppriment les symptômes ont jusqu'à présent été trouvés dans environ 100 maladies humaines différentes.

Le mystère de savoir pourquoi certaines personnes porteuses d'un variant génétique mortel ne présentent pas de symptômes remonte à un siècle, à l'époque où les biologistes tentaient de comprendre comment les traits se transmettaient de génération en génération. Chez les mouches à fruit, ils ont remarqué, les mutations attendues provoquaient parfois seulement des changements partiels dans l'anatomie des insectes. Un ou plusieurs autres facteurs, ou plusieurs facteurs, ont contribué à déterminer le sort des mouches.

Au fil des années, les scientifiques ont identifié des gènes modificateurs et d'autres forces pouvant influencer la manifestation d'un trait particulier. Les facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle majeur. Par exemple, les personnes atteintes de phénylcétonurie, un trouble métabolique héréditaire, développent généralement un trouble cognitif sévère, mais ne le feront pas si elles suivent un régime qui omet des aliments contenant des protéines spécifiques. Les scientifiques savent également désormais que des marqueurs chimiques sur l'ADN, appelés marqueurs épigénétiques, peuvent activer ou désactiver les gènes, affectant ainsi la mesure dans laquelle les traits génétiques produisent des symptômes.

Identifier les facteurs qui influencent l'intensité des symptômes causés par les mutations héréditaires devient de plus en plus facile — et ce n'est vraiment « que récemment possible à étudier de manière systématique », selon Caroline Wright, généticienne à la faculté de médecine de l'Université d'Exeter, en Angleterre. Wright, qui a participé au rapport sur 900 000 personnes, m'a dit que l'observation de grandes populations a permis d'identifier les personnes présentant d'autres changements dans leur génome qui atténuent les maladies congénitales. Ces grandes études ont également montré que les symptômes causés par des mutations pathogènes sont généralement plus légers que ce

que les médecins croyaient. Concentrer l'examen sur l'ADN des personnes malades — un choix raisonnable lorsque les outils d'analyse génétique n'étaient ni bon marché ni rapides — aurait pu introduire un biais de croire que les mutations étaient toujours extrêmement nuisibles.

Et mieux comprendre l'autre côté de la médaille — les façons dont les mutations génétiques inquiétantes ne causent pas toujours une maladie grave — est la clé pour savoir « si et quand commencer un traitement pour ceux qui portent la mutation mais qui n'ont pas encore la maladie », Dusan Bogunovic, directeur du Centre des erreurs génétiques de l'immunité au Centre médical Irving de l'Université Columbia, Me l'a dit.

Bogunovic a publié un article en mars soulignant à quel point nous ne comprenons pas ces phénomènes. Chacun de nous hérite d'un ensemble de gènes de chacun de ses parents, mais des études récentes ont suggéré que la copie d'un parent est quatre fois plus active que la version de l'autre. Ainsi, si la copie saine d'une personne est plus active que la copie mutée, elle pourrait avoir beaucoup moins de symptômes que prévu. Ce type de décalage est devenu beaucoup plus facile à suivre pour les scientifiques grâce aux nouvelles technologies de séquençage. Pour jusqu'à la moitié des gènes que nous portons, une copie pourrait être au moins 50 % plus active que l'autre, a estimé Bogunovic.

Le biaisement génétique pourrait même influencer les résultats du syndrome de Marfan : un petit nombre de cas ont suggéré qu'une activité génique déséquilibrée pourrait se produire avec le gène fibrilline-1. Une étude, dans laquelle 80 personnes atteintes de Marfan ont été comparées à 80 volontaires en bonne santé, a trouvé une différence d'environ quatre fois dans l'activité du gène de la fibrilline-1 dans les deux groupes, suggérant qu'elle pourrait être sujette à un déséquilibre. Cette asymétrie a été émise comme contribuant à la variabilité des symptômes de Marfan chez les familles portant la même mutation.

Le fils de Romain et Ludivine n'a pas encore eu besoin d'une opération cardiaque, mais ils sont tout de même désireux d'identifier les cas aberrants chez Marfan et de découvrir quels facteurs les avantagent. Ils ont fondé la 101 Genomes Foundation dans le but de créer une base de données complètes et « génomes complets » provenant d'un tel nombre de personnes ayant des mutations de Marfan. Au cours de la dernière décennie, l'effort a rassemblé plus de 230 génomes, et il continue d'en ajouter chaque mois. (Boileau, le généticien en France, est conseiller du projet.) L'énigme de savoir pourquoi certaines personnes sous forme néonatale de Marfan succombent en quelques mois et d'autres vivent avec des effets légers pèse sur Ludivine et Romain : elles ont rencontré d'innombrables patients et parents comme eux, et bien que leur fils s'en sorte relativement bien, elles connaissent des enfants qui sont morts de cette maladie en bas âge.

Ils disposent désormais d'une lueur d'éclairage sur la variation génétique en dehors du gène de la fibrilline-1, qui détermine si les patients de Marfan tombent malades tôt dans la vie ou restent relativement en bonne santé. Lors de la Conférence européenne sur les maladies rares en juin, l'équipe de 101 Genomes a présenté ce que leurs années de recherche avaient révélé : cinq gènes modificateurs potentiels qui pouvaient expliquer certaines de ces variations sauvages. Et dans des données encore non publiées, ils ont identifié un variant d'un gène modificateur supplémentaire qui affecte la capacité du cœur à se contracter et a un effet protecteur fort contre les mutations de Marfan, selon Bart Loeys, généticien clinicien à l'Université d'Anvers qui contribue à diriger la recherche

soutenue par la Fondation 101 Genomes. « Si la nature a les moyens de corriger ou d'atténuer les effets d'un variant pathogène dans un gène, nous pouvons en tirer des leçons », m'a-t-il dit. « Peut-être qu'on peut essayer d'imiter ça chez d'autres patients. »

