

Découverte: Le gène de l'ataxie de Friedreich!

8 mars 1996

Huit années de travail harassant viennent de connaître leur dénouement avec l'identification du gène de l'ataxie de Friedreich.

Dans un article publié par le journal Science de cette semaine, des scientifiques travaillant à Houston, Strasbourg, Naples et Valençia, lèvent le voile sur la nature du défaut génétique responsable de la maladie de Friedreich. Leur découverte d'une mutation génétique, en l'occurrence l'expansion d'un trinuécléotide GAA en association avec une maladie génétique récessive, est une première. Quoique les répétitions de triplets, en nombre limité, s'avèrent monnaie courante chez les individus normaux, leur présence en nombre plusieurs dizaines de fois supérieure à la normale n'avait été retrouvée jusqu'à date qu'en association avec des maladies dominantes ou liées au chromosome X, entre autres la dystrophie myotonique de Steinert, ataxie spinocérébelleuse de type 1 et le retard mental lié au X fragile.

Une seule copie de l'expansion de triplets répétés est apparemment requise pour provoquer l'apparition d'une maladie dominante. Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, on en a retrouvé deux chez la plupart des malades, un nombre très limité ne présentant qu'une très grande expansion de triplets en association avec une autre mutation plus conventionnelle. Chez les parents non atteints, on a confirmé la présence soit d'une mutation dynamique, soit d'une mutation ponctuelle en association avec une copie du gène normal.

C'est dans un gène appelé X25 que les chercheurs ont identifiés ces mutations. L'expansion anormale du triplet GAA s'intercale entre les deux premières séquences codantes (exons) du gène atteignant jusqu'à 200 à 900 répétitions, pour 7 à 22 chez le normal. On ignore la cause de cette expansion mais on reconnaît qu'elle représente plus de 97% des mutations rencontrées dans la maladie de Friedreich dans les populations où elle a été recherchée. Quant aux mutations ponctuelles, elles n'ont été retrouvées jusqu'à maintenant que dans trois (3/184) familles d'origine française, espagnole et italienne, et toujours à l'état hétérozygote, donc en association avec une mutation dynamique.

Parmi les organes où le gène est exprimé, soulignons ceux où la maladie de Friedreich fait le plus de ravage, soit la moelle épinière (dégénérescence neuronale), le coeur (cardiomyopathie) et le pancréas (intolérance au glucose et diabète).

La gène ne compte que 7 exons et son rôle n'est pas encore connu. Une prédiction informatique de la structure virtuelle de la protéine appelée frataxine, suggère qu'il s'agit d'une protéine sécrétée, apparentée à des protéines similaires retrouvées chez la levure et chez le ver *C. elegans*. La conservation d'une séquence d'ADN à partir d'organismes aussi reculés dans l'évolution, confère à cette protéine, un rôle de premier plan.

Cette découverte permet d'accéder à une phase nouvelle de recherche qui tire parti des banques de tissus et de modèles expérimentaux pour étudier la physiopathologie de la maladie de Friedreich et le mode d'action de la frataxine chez le normal et dans la maladie. Les bénéfices attendus par les malades et par leurs familles viendront d'une meilleure compréhension de l'action du gène et de son produit. La perspective de développer un traitement n'aura jamais été si rapprochée que maintenant, avec l'identification de la frataxine dont la nature laisse présager un rôle multisystémique éventuel et en conséquence, une avenue thérapeutique.

Tous ceux qui parmi nous travaillent à la cause des ataxies héréditaires, se réjouiront de la réussite de nos collègues scientifiques qui viennent d'identifier le gène de la maladie de Friedreich. Cette découverte n'aurait été possible sans le support constant et la participation des malades, et de leur familles, de leurs amis et de groupes de support comme l'Association Canadienne de l'Ataxie de Friedreich. Il nous faut maîtriser sans délai les connaissances scientifiques nouvelles quant à la nature exacte et la fonction du gène Friedreich et redoubler d'effort pour atteindre le but que nous nous sommes fixés, connaître la cause et le traitement de l'ataxie de Friedreich !

Serge B. Melançon et Andréa Richter
Service de génétique médicale
Hôpital Sainte-Justine

'Eldorado" printemps 1996