



Un laboratoire franco-newyorkais identifie un gène responsable d'encéphalites virales aiguës

Publié le vendredi 18 mai 2018

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Un-laboratoire-franco-newyorkais.html>

Le laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, un Laboratoire International Associé (LIA) franco-américain regroupant l'INSERM, l'Université Paris Descartes, l'Hôpital Necker enfant malades et la Rockefeller University de New York est un laboratoire pionnier dans le monde pour la découverte des prédispositions génétiques au développement de maladies infectieuses. Ses chercheurs ont identifié récemment un gène responsable de la sensibilité aux encéphalites virales aiguës.

Dans leur [article](#) publié dans la revue Cell du 22 février 2018, Jean-Laurent Casanova, Laurent Abel, tous deux directeurs du laboratoire, Aurélie Cobat, chercheuse à l'INSERM, et Shen-Ying Zhang, *assistant professor* à la Rockefeller University, ont, en collaboration avec des équipes internationales, identifié le gène DBR1 comme gène responsable du développement des encéphalites virales aiguës chez l'enfant.

Les encéphalites virales aiguës sont des maladies rares de l'enfant qui sont induites par une infection virale habituellement inoffensive pour la majorité de la population [1]. Chez les personnes susceptibles, l'infection provoque une inflammation du cerveau. Cette inflammation peut avoir des conséquences très graves [2].

Un des mystères à résoudre autour des encéphalites virales aiguës était de comprendre pourquoi seule une fraction des personnes atteintes développait cette pathologie. Après avoir identifié des cas familiaux d'encéphalites virales aiguës, les équipes du LIA suspectaient depuis longtemps l'existence d'un facteur génétique. Il aura fallu plus de 10 ans de travail pour faire ressortir un dénominateur commun entre les encéphalites virales causées par des virus différents. Pour pouvoir identifier ce dénominateur commun, les chercheurs ont séquencé et analysé l'ADN de 7 patients, issus de 3 familles et pays différents, atteints d'encéphalite virale. Une mutation du même gène, DBR1, a été identifiée chez ces 7 patients. Bien que les mutations hétérozygotes présentes chez les individus soient différentes [3], elles ont pour point commun de rendre la protéine codée par le gène inactive, soit en modifiant directement le site actif de la protéine, soit en déstabilisant sa structure tertiaire.

Cette protéine, elle aussi appelée DBR1, est la seule enzyme humaine identifiée capable de linéariser des ARN lariats. Les ARN lariats sont des ARN qui forment une boucle sur eux-mêmes. Ils sont produits par l'excision des introns [4] d'une séquence d'ARN messager [5]. Une fois linéarisés par DBR1, les ARN lariats peuvent être convertis en micro ARN (miRNA) ou dégradés [6].

En plus du lien entre mutation de DBR1 et encéphalites, les chercheurs ont montré que l'accumulation d'ARN lariat et/ou la déficience de DBR1 dans des cellules *in vitro* ont un rôle néfaste sur la mise en place de ce qu'ils pensent être des mécanismes de résistance à l'infection.

La découverte de mutations du gène DBR1 en lien avec le développement des encéphalites virales aiguës marque une nouvelle étape dans la reconnaissance de cette maladie comme une maladie génétique. Elle permet l'identification de familles à risque et le développement de nouvelles thérapies pour les patients.

Le Laboratoire International Associé franco-américain et ses codirecteurs

Jean-Laurent Casanova est un médecin pédiatre français exerçant à l'hôpital Necker Enfants malades, et également chercheur à l'université Paris Descartes, reconnu internationalement pour avoir démontré le rôle des facteurs génétiques dans le développement de certaines pathologies infectieuses graves (encéphalites, tuberculose ...). Il a reçu en 2016, pour ses travaux dans ce domaine, le grand prix de l'Inserm, la plus haute distinction de cet institut.

Il crée en 2000 avec son collègue Laurent Abel, statisticien épidémiologiste directeur de recherche à l'INSERM, un laboratoire sur cette thématique à l'INSERM. En 2008, ils souhaitent donner une forte dimension internationale à leur laboratoire en créant un laboratoire franco-américain sur cette thématique. En 2010, l'INSERM, l'Université Paris-Descartes (membre fondateur de l'Université Sorbonne Paris Cité), l'Institut Imagine, l'Hôpital Necker-Enfants Malades et la Rockefeller University à New-York signent un accord pour la création du laboratoire international associé : *Human genetics of infectious diseases : Mendelian predisposition*.

Rédacteur :

- Damien Colin, Attaché Adjoint pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Boston, deputy2-inno@ambascience-usa.org

Notes

[1] virus de la grippe, de l'herpès, de la gastro-entérite ...

[2] Dans le cas des encéphalites herpétiques, causées par le virus de l'herpès, le taux de mortalité est de 20% et la moitié des survivants souffrent de séquelles neurologiques graves - https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3275&maladie=Encephalite-a-herpes-simplex&search=Disease_Search_Simple

[3] 4 mutations ont été identifiées

[4] Les introns sont des séquences non codantes présentes au sein des gènes. Ils jouent parfois un rôle dans la régulation de l'expression génétique.

[5] l'ARN messager est une petite séquence d'ARN qui sert d'intermédiaire à la traduction d'un gène en protéine

[6] les micros ARN sont de très petites séquences d'ARN qui une fois incorporées dans des miRNP servent à dégrader les ARN messagers afin d'éviter leur accumulation dans la cellule.