

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Syndrome de Temple et de Silver Russell : compréhension des mécanismes épigénétiques régissant la croissance fœtale

Paris, le 21 février 2019.

Une équipe Sorbonne Université / AP-HP / Inserm, dirigée par le Pr Irène Netchine, professeure de physiologie à Sorbonne Université et pédiatre à l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP, a étudié les mécanismes moléculaires de la ressemblance clinique entre le syndrome de Temple et le syndrome de Silver Russell. Leur étude, parue dans *Science Advances*, met en lumière l'importance du concept de réseau de gènes « soumis à empreinte »¹ pour le diagnostic et le traitement des patients atteints de ces deux syndromes rares.

Dans le génome humain, l'information génétique est portée par deux copies, chacune étant héritée d'un des deux parents. Pour la plupart des gènes, les deux copies (maternelle et paternelle) s'expriment de façon équivalente. Cependant, certains gènes sont dits « **soumis à empreinte parentale** »¹ lorsqu'une seule des deux copies s'exprime; l'autre copie s'éteignant. L'expression de ces gènes répond à un mécanisme épigénétique, c'est-à-dire des modifications biochimiques de la molécule d'ADN, qui sont différentes sur chacune des deux copies. **Ces gènes soumis à empreinte sont en général impliqués dans la croissance, le métabolisme et le développement.**

Les gènes exprimés par la copie maternelle ont en effet tendance à restreindre la croissance du fœtus pour préserver ses propres réserves, alors que les gènes exprimés par la copie paternelle favorisent quant à eux la croissance fœtale pour assurer une descendance en bonne santé et transmettre ses gènes à la génération suivante.

Le syndrome de **Temple** et le syndrome de **Silver Russell** sont associés à des **troubles de la croissance fœtale qui est diminuée**, et sont causés par des anomalies génétiques ou épigénétiques sur deux régions contenant des gènes soumis à empreinte, plus précisément sur les chromosomes 11 et 14, respectivement.

Ces patients présentent par ailleurs des troubles du métabolisme et de la prise alimentaire, ainsi qu'une puberté précoce ou avancée.

Dans son étude, l'équipe du Pr Netchine analyse les mécanismes moléculaires de la ressemblance clinique entre ces deux affections. Dans le syndrome de Silver Russell, une diminution de l'expression d'un gène (*IGF2*) exprimé habituellement à partir du chromosome 11 paternel, est à l'origine du retard de croissance. Quant au syndrome de Temple, les modifications des gènes sur le chromosome 14 (en particulier certains ARN exprimés habituellement à partir de la copie maternelle du chromosome 14) impactent également l'expression du gène *IGF2*, alors que les marques épigénétiques sont non modifiées sur le chromosome 11.

Ces découvertes permettent d'avancer dans la compréhension de la régulation épigénétique de l'expression des gènes et d'envisager une nouvelle approche de la physiologie de la croissance fœtale.

Référence :

Transcriptional profiling at DLK1/MEG3 domain explains clinical overlap between imprinting disorders, Walid Abi Habib*, Frédéric Brioude, Salah Azzi, Sylvie Rossignol, Agnès Linglart, Marie-Laure Sobrier, Eloïse Giabicani, Virginie Steunou, Madeleine D. Harbison, Yves Le Bouc, Irène Netchine

*Premier auteur, Walid Abi Habib a soutenu une thèse en physiologie et physiopathologie, intitulée « Identification de nouveaux mécanismes moléculaires dans les pathologies de croissance fœtale et postnatale des syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell : approche génétique et épigénétique » en 2016 dans le cadre de l'école doctorale de physiologie, physiopathologie et thérapeutique.

À propos de Sorbonne Université :

Née le 1er janvier 2018 de la fusion des universités Pierre et Marie Curie (UPMC) et Paris-Sorbonne, Sorbonne Université est une université pluridisciplinaire, de recherche intensive avec trois facultés : Lettres, Médecine et Sciences & ingénierie. Ancrée au cœur de Paris, présente en région et de rang mondial, elle est pleinement engagée pour la réussite de ses étudiants.

A propos de l'AP-HP : L'AP-HP est le premier centre hospitalier universitaire d'Europe, organisé autour des 7 Universités de Paris et de la région Ile-de-France. Elle est étroitement liée à tous les grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, CEA, INRA, Institut Pasteur, etc.) dans le cadre d'unités mixtes de recherche de ses 10 groupes hospitaliers. Elle compte trois Instituts Hospitalo-Universitaires d'envergure mondiale. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, le CHU de Paris a créé un maillage de structures d'appui à l'organisation de la recherche et à l'investigation : 14 unités de recherche clinique, 17 centres d'investigation clinique, 4 centres de recherche clinique et 2 centres pour les essais précoces, 12 plateformes de collections biologiques, 2 sites intégrés de recherche sur le cancer, un entrepôt de données de santé recueillant les données de soins des 8 millions de patients vus chaque année. Les chercheurs de l'AP-HP signent annuellement près de 10 000 publications scientifiques et plus de 4 450 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, à promotion académique ou industrielle, nationaux, européens et internationaux. Détentrice d'un portefeuille de plus de 500 brevets, de bases de données et de matériels biologiques uniques, l'AP-HP valorise les travaux de recherche remarquables des biologistes et cliniciens chercheurs de ses hôpitaux. Près de la moitié des innovations brevetées sont licenciées à des entreprises du monde entier et sont à l'origine de la création de près de 60 jeunes entreprises. <http://www.aphp.fr>



CONTACTS

Chercheure

Irène Netchine : 01 71 73 88 10 - irene.netchine@aphp.fr

Irène Netchine, professeure de physiologie à Sorbonne Université, est pédiatre à l'hôpital Trousseau où elle coordonne une unité d'endocrinologie pédiatrique, un laboratoire de diagnostic hormonal et moléculaire (concernant les pathologies de retard de croissance et de croissance excessive). Elle est responsable d'un centre de référence constitutif de maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement et responsable au niveau européen du groupe sur les pathologies rares de la croissance pour l'ENDO-ERN. Avec ses collègues (Dr Giabicani et Dr Brioude), au sein de son équipe hospitalière, elle a développé une consultation multidisciplinaire pour les patients atteints de syndrome de Silver Russell et de Beckwith Wiedemann et a présidé le premier consensus international sur le syndrome de Silver-Russell. Elle dirige une équipe Inserm au sein du Centre de recherche Saint Antoine (CRSA), UMRs938 « Système IGF, croissance fœtale et post natale ». Les travaux de recherche de son équipe portent sur l'implication du système IGF dans les anomalies de la croissance fœtale et postnatale et leurs conséquences métaboliques à long terme et sur les pathologies d'empreinte et sont en étroite corrélation avec son activité hospitalière. Elle collabore avec de nombreuses associations de patients, l'Association Française des Familles ayant un enfant atteint du Syndrome Silver Russell ou né Petit pour l'Age Gestationnel (AFIF/SSR-PAG) mais également avec d'autres associations de patients en Europe et aux Etats-Unis et un réseau de collègues, français, européens et américains spécialisés dans les pathologies d'empreinte.

Presse

Claire de Thoisy-Méchin 01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19 claire.de_thoisy-mechin@sorbonne-universite.fr

Marion Valzy 01 44 27 37 12 marion.valzy@sorbonne-universite.fr