

# Une étude démontre le rôle de « l'ADN poubelle » dans l'activation et la régulation des gènes

Environ 8'000 différentes conditions et maladies génétiques sont connues aujourd'hui, et la découverte d'une nouvelle maladie, bien qu'importante pour les personnes concernées et leurs familles, n'est plus exceptionnelle. Cependant, une étude montre pour la première fois que de telles malformations ou maladies peuvent être produites non seulement par des changements dans l'un des 20'000 gènes connus codants pour des protéines, mais aussi par des changements dans des éléments qui sont éloignés d'un gène et qui sont pourtant importants pour son activation et sa régulation.

Les travaux de recherche ont été réalisés en étroite collaboration par trois groupes dirigés par le Professeur Andrea Superti-Furga (Université de Lausanne et CHUV), le Professeur Carlo Rivolta (Université de Lausanne, Université de Bâle et Institut clinique et moléculaire d'ophtalmologie de Bâle), et le Professeur Stefan Mundlos (Institut Max Planck et Hôpital et Université Charité de Berlin) avec des contributions cliniques de médecins de Brasília, Ribeirao Preto et Sao José de Rio Preto au Brésil ainsi que de Chennai et Cochin en Inde.

Publiés aujourd'hui dans la prestigieuse revue scientifique internationale Nature, l'article décrit la recherche sur la cause des malformations congénitales des membres apparues chez quatre individus sans lien de parenté. À la surprise des médecins, aucun des environ 20'000 gènes humains connus ne présentait de variante qui aurait pu expliquer les malformations. Des études plus approfondies ont révélé que la cause des malformations était apparemment une petite délétion (un « manque ») d'un segment d'ADN à quelque 300'000 nucléotides de distance du gène connu le plus proche ; dans une région communément appelée « désert de gènes » ou « junk DNA » (« ADN poubelle »).

L'analyse bio-informatique de cette zone désertique a suggéré que le segment d'ADN manquant codait pour un type d'ARN (long non-coding RNA ; lncRNA), et lors d'autres expériences, il a pu être démontré que ce lncRNA, jusqu'alors inconnu, était effectivement nécessaire pour activer à distance le gène EN1. Bien que le gène EN1 lui-même soit intact, l'incapacité à activer ce gène est responsable des malformations.

La majorité de ces éléments reste à découvrir, tout comme l'lncARN identifié qui réside dans ce qui était considéré comme un segment «poubelle» d'ADN. Ainsi, alors que les gènes connus qui codent pour les protéines, et qui ne représentent que 2 % du génome humain, sont les éléments fonctionnels de base pour la vie d'une cellule et d'un organisme, les 98 % restants du génome peuvent être responsables de l'activation et de la régulation des gènes eux-mêmes.

Au-delà de l'élucidation d'un nouveau mécanisme pour les maladies génétiques, les résultats de cette recherche ont des implications de grande portée pour l'ensemble du domaine de la génétique humaine et médicale. Actuellement, même les tests de diagnostic les plus sophistiqués tels que le séquençage du génome entier (WGS) ne permettent d'établir un diagnostic précis que dans 50% des cas de maladies génétiques présumées. Les nouveaux résultats suggèrent qu'une partie des cas «non diagnostiqués» peut être associée à des changements dans les régions du génome dont la fonction reste encore à élucider. À partir d'aujourd'hui, tous les morceaux d'ADN du génome humain, même ceux considérés comme « ADN poubelle », deviennent des candidats pour des nouvelles fonctions et pour expliquer les maladies génétiques. C'est un nouveau domaine de recherche qui s'ouvre.

**Article**

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03208-9>