

Assemblées scientifiques
Recu le 15 JUN 1982

Arch. INSERM (CSST) 9440-9

RAPPORT SUR LES RECHERCHES RELEVANT DE LA COMMISSION N° 1.

On peut rattacher aussi à la Virologie les résultats qui ont été obtenus sur l'interféron dans diverses Unités de l'INSERM dépendant de la Commission n°1 (FALCOFF, CHANY). Le résultat le plus spectaculaire obtenu récemment est l'isolement du messenger correspondant à l'interféron gamma et le clonage du cDNA correspondant à cet interféron. Les implications pratiques de cette découverte sont très importantes. Enfin, la connaissance du génome du virus de l'hépatite B a beaucoup progressé grâce aux travaux effectués dans les Unités des Docteurs TIOLLAIS et GALIBERT.

III. GENETIQUE MEDICALE /

Les recherches dans le domaine de la g n tologie médicale ont été poursuivies activement au cours de l'année 1980 sur les voies tracées antérieurement et qui couvrent une grande partie de ce vaste champ.

Ces études vont en effet de la g n tologie des populations à la biologie moléculaire en passant par la g n tologie épidémiologique, la g n tologie formelle la g n tologie métabolique.

La g n tologie des populations humaines fait l'objet de diverses enquêtes menées par l'Unité de G n tologie Epidémiologique (U155) dirigée par J. FEINGOLD, aux Antilles à la Guyane, enfin en Afrique noire où le problème de la liaison entre la drépanocytose et le paludisme est repris. L'Unité du Professeur DAUSSET (U93), celle du Professeur SALMON (U76), celle du Professeur ROPARTZ (U78) contribuent à ces recherches et notamment à l'étude du polymorphisme et à la distribution des gènes, chaque unité s'attachant à des marqueurs différents, HLA, antigènes de groupes sanguins et protéines sériques.

Les études de g n tologie épidémiologique ont été essentiellement le fait de l'Unité de Recherches de G n tologie Médicale U12 (Pr. J. FREZAL). Elles ont porté sur la d ficiency visuelle les cataractes congénitales, le laparoschisis. Une collaboration s'est instituée entre cette Unité et celle de J. FEINGOLD dont les chercheurs se consacrent à l'étude de la composante héréditaire des maladies communes et des malformations congénitales et qui ont testé les deux modèles les plus utilisés, à savoir le modèle des probabilités de transmission décrit par ELSTON et STEWART, le modèle mixte développé par MORTON et Mac LEAN.

Ces deux modèles ont été successivement appliqués à l'étude du glaucome congénitale et à celle des malformations du tube neural (Spina bifida) (U12).

Deux actions importantes pour la santé publique sont à mentionner en corrolaire.

- Une enquête coopérative menée à l'initiative de U12 sur les unions consanguines dans le cadre d'une recherche sur le Conseil G n tologie.

- Le "pilotage" du dépistage systématique, coordonné et contrôlé de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie qui est pour une large part de la responsabilité d'U12 et de ses chercheurs.

Dans le domaine de la g n tologie formelle, il faut rappeler l'effort de classification et de nosologie accompli par le Dr. P. MAROTEAUX et ses collaborateurs à U12, sur les chondrodystrophies, effort qui s'appuie sur des techniques histo-chimiques d'étude du cartilage de croissance. Enfin, plusieurs groupes participent à la cartographie pour laquelle U12 a joué le rôle de

pionnier dans notre pays. Il faut citer notamment les groupes de P. CHANY, J.-C. DREVFUS, F. GIRAUD, J. de GROUCHY, J.-C. KAPLAN qui, le plus souvent en liaison avec U12, ont découvert et confirmé de nouvelles localisations sur les chromosomes de l'homme. C'est ainsi que les gènes et collagènes $\alpha 1$ (I) et $\alpha 2$ (I) ont été localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 7 par la technique d'hybridation moléculaire in situ en collaboration entre U12, le Groupe J.-C. KAPLAN et un Groupe Américain.

Le problème des associations entre caractères a été abordé (U93 en collaboration avec U155) pour ce qui a trait à HLA et Diabète, sujet auquel les chercheurs de l'Unité du Pr. DUCOS (U100) ont consacré une importante étude. De son côté SALMON (U 76) a abordé la question des rapports entre les groupes sanguins et les parasitoses.

Des études nombreuses ont été consacrées aux erreurs congénitales du métabolisme : classification des hyperphénylalaninémies et nouveaux déficits (U12), mutations des hexosaminidases (U12), hypoglycémies, acidoses et hyperammoniémies, description d'une nouvelle forme d'acidose organique à transmission liée au chromosome X : Acidémie glutarique type II (U12), mucopolysaccharidoses, mucolipidoses et lipidoses (U12).

IV. GENETIQUE MOLECULAIRE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE (ET GENIE GENETIQUE) /

Plusieurs équipes se consacrent à l'INSERM à ce domaine de recherche et y ont acquis une réputation internationale et chaque année de nouvelles équipes décident de travailler dans ce domaine.

On peut classer ces recherches en 2 catégories, celles qui visent à établir l'anatomie des gènes, et celles qui cherchent à analyser les relations fonctionnelles entre divers gènes.

Dans le domaine de l'organisation et la structure du patrimoine héréditaire, les recherches entreprises l'ont été d'abord sur des systèmes simples tels que les virus de l'hépatite B ou les adénovirus, ou des virus apparentés, sur des systèmes plus compliqués : étude de la variabilité des antigènes de surface de parasites, tels que les trypanosomes (recherche dont l'intérêt en santé publique est important), étude du génôme de la globine humaine, et analyse structurelle des anomalies des gènes qui gouvernent la synthèse de l'hémoglobine en particulier de la drépanocytose (répandue en Afrique et aux Antilles) et de la β -thalassémie (répandue sur le pourtour méditerranéen). Là encore, l'application en santé publique a été envisagée, et le diagnostic anténatal de ces hémoglobinopathies a été mis au point en France. Toujours dans ce même domaine, le clonage des gènes d'enzymes a été

entrepris ainsi que celui d'autres protéines mineures : un des gènes du système HLA (d'histocompatibilité chez l'homme) a été isolé, un des interférons humains a été cloné.

Dans le domaine de la régulation des gènes, l'étude de l'interaction de différentes protéines avec le génome a été entreprise ; interaction de protéines spécifiques (histones ou non) et sensibilité de la chromatine à la DNase selon que le gène est exprimé ou muet ; interaction de récepteurs hormonaux avec les régions adjacentes de gènes inductibles par ces hormones. Enfin, divers systèmes de différenciation cellulaire sont en cours d'étude (embryogénèse par l'étude du tératome de la souris ; cellules musculaires).

Pour ce qui concerne la biologie moléculaire, c'est-à-dire l'étude de la machinerie de la synthèse protéique, tous ses aspects ont été étudiés dans la perspective ultime de comprendre les anomalies dans certaines maladies.

Les séquences promotrices ont été précisées. Des interactions entre les mRNA et diverses protéines nucléaires spécifiques (Hp RNP) ou leurs sous-particules (Sp RNP) ont été montrées, et leur rôle dans les mécanismes de maturation de mRNA explicité.

Le mRNA de plusieurs protéines a été isolé et identifié après traduction dans un système acellulaire in vitro et détection de la protéine produite (par réaction avec des anticorps spécifiques) : cas de la pyruvate kinase du foie, des phosphorylases du muscle, de la prothrombine, de l'interféron de la 2,3-diphosphoglycerate mutase du réticulocyte.

Enfin, l'étude de l'expression de la malignité a été abordée grâce à des hybrides entre cellules normales et cellules tumorales.