



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

APPLIÉE
Université 
de Montréal

Renseignements : Doris Prince
Chef des communications et des relations publiques
Institut de Cardiologie de Montréal
514-376-3330, poste 3074
doris.prince@icm-mhi.org

Communiqué de presse Pour diffusion immédiate

DES SCIENTIFIQUES TROUVENT LES PRINCIPAUX GÈNES DE PRÉDISPOSITION À LA MALADIE DE CROHN

Les découvertes révèlent de nouveaux facteurs de risque génétiques concernant les millions de personnes atteintes de maladies intestinales inflammatoires

Montréal, le 16 avril 2007 – Un consortium de chercheurs canadiens et américains, sous la direction du D^r John D. Rioux, Ph.D., professeur agrégé de médecine à l'Institut de Cardiologie de Montréal et à l'Université de Montréal, présente dans le numéro en ligne du 15 avril de la revue scientifique *Nature Genetics* les résultats d'une recherche dans l'ensemble du génome humain des facteurs de risque génétiques à l'origine du développement de la maladie de Crohn. Plus précisément, en se servant d'une nouvelle stratégie, les auteurs ont déterminé que les gènes PHOX2B, NCF4 et ATG16L1 constituaient des facteurs de risque génétiques de contracter la maladie de Crohn. De plus, leur étude a permis d'identifier deux régions du génome où sont situés des facteurs de risque, sans pouvoir cerner de gènes connus en cause. Il faudra des travaux plus approfondis pour identifier les gènes déterminants.

Plus d'un million d'Américains et quelque 170 000 Canadiens souffrent de la maladie de Crohn ou de colite, connues collectivement sous le nom de maladies intestinales inflammatoires (MII). Les auteurs de l'étude appartiennent au IBD Genetics Consortium, organisme financé par le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) des National Institutes of Health. Outre l'Institut de Cardiologie de Montréal et l'Université de Montréal, le Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, l'Université de Chicago, l'Université Johns Hopkins, l'Université de Pittsburgh, l'Université de Toronto et l'Université Yale font aussi partie du consortium.

Étant donné le caractère héréditaire des maladies inflammatoires de l'intestin et leur fréquence accrue dans certaines populations, en particulier chez les Juifs ashkénazes, les chercheurs soupçonnent depuis longtemps la présence d'une forte composante génétique des MII. Même si des études génétiques antérieures ont découvert un lien entre la maladie de Crohn et la mutation du gène CARD15, ces mutations à elles-seules ne constituent pas toute la composante génétique des MII. Dans le but de trouver d'autres gènes associés aux MII,

L'équipe internationale de chercheurs a scruté le génome – ses quelque 22 000 gènes – et mis à l'épreuve plus de 300 000 polymorphismes de nucléotides simples, ou SNP (single nucleotide polymorphism), chez des personnes atteintes de la maladie de Crohn et dans un groupe témoin en santé. En comparant ces SNP (variantes génétiques communes) dans les deux groupes, on a identifié de multiples SNP étroitement associés avec la maladie de Crohn. Ces constatations ont ensuite été testées chez deux ensembles additionnels de patients et de groupes témoins pour confirmer les résultats.

Selon l'auteur principal, John D. Rioux, les constatations mettent en évidence de nombreux mécanismes biologiques dont on ignorait auparavant le rôle dans la maladie de Crohn. « Par exemple, l'identification du gène PHOX2B dans cette étude peut signifier que les cellules neuroendocrines de l'épithélium intestinal ont un rôle à jouer dans la maladie de Crohn. De plus, l'identification du gène NCF4 indique que la production d'espèces réactives de l'oxygène modifiées, un facteur important dans le déclenchement d'une réaction antimicrobienne efficace, peut entraîner un risque de développer la maladie de Crohn ». Le fait que les auteurs aient aussi trouvé une forte association avec le gène ATG16L1 offrent des données probantes additionnelles à l'effet que la réaction d'une personne aux microbes influence la prédisposition à la maladie de Crohn.

En plus d'établir son association avec la maladie, ces auteurs ont aussi démontré que l'ATG16L1 est essentiel dans le processus normal de l'autophagie utilisé pour détruire des composantes cellulaires usées et aider à éliminer certaines bactéries pathogènes. « Nous pensons que la variation génétique dans le gène ATG16L1 modifie la façon dont le corps utilise l'autophagie et, par conséquent, peut se traduire par une persistance accrue des composantes cellulaire et bactériennes, entraînant une activation immunitaire inappropriée et un risque plus élevé de la maladie de Crohn », explique le coauteur, le D^r Ramnik Xavier, gastro-entérologue au centre des études des MII du Massachusetts General Hospital (MGH) et chercheur principal au MGH Center for Computational and Integrative Biology.

On s'attend à ce que les conclusions signalées dans cette étude permettent non seulement de mieux comprendre la maladie sur le plan biologique, mais qu'elles aient aussi des répercussions à long terme sur la pratique clinique. Selon le D^r Edmond-Jean Bernard, coauteur et gastro-entérologue à l'Hôtel-Dieu de Montréal et à l'Université de Montréal, « les multiples facteurs génétiques que nous avons identifiés permettent de cerner de nombreuses cibles moléculaires dans les études fonctionnelles en cours pour comprendre la maladie et d'importantes cibles pour le développement de meilleures pharmacothérapies contre la maladie de Crohn à l'avenir ». Le D^r Stephen P. James, MD, directeur de la Division des maladies digestives et de la nutrition du NIDDK des National Institutes of Health a poursuivi en disant que « ces découvertes importantes offrent non seulement de nouveaux espoirs de meilleures thérapies pour les patients atteints de la maladie de Crohn, mais elles mettent aussi en évidence les promesses du projet du génome humain et des investissements d'envergure subséquents par les NIH, des projets de recherche en collaboration pour trouver les causes et, espérons-le, de meilleurs traitements pour des maladies complexes et énigmatiques ».

La liste complète des auteurs et de leurs affiliations se trouve plus bas.

À propos du D^r John D. Rioux

Le D^r John D. Rioux, Ph.D., qui est l'un des six chercheurs principaux du consortium, est professeur agrégé de médecine à l'Université de Montréal et à l'Institut de Cardiologie de Montréal où il œuvre en tant que directeur du Laboratoire de génétique et médecine génomique en inflammation (www.inflamngen.org). Il est également chercheur associé du Broad Institute du MIT et de Harvard et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génétique et en médecine génomique de l'inflammation.

À propos de l'Institut de Cardiologie de Montréal

Fondé en 1954, l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) vise constamment les plus hauts standards d'excellence dans le domaine cardiovasculaire par son leadership en prévention, en soins ultraspécialisés, en formation des professionnels, en recherche clinique et fondamentale et en évaluation des nouvelles technologies. Il est affilié à l'Université de Montréal et ses résultats cliniques sont parmi les meilleurs au monde.

Le Centre de recherche de l'ICM a officiellement ouvert ses portes en 1976. Depuis sa création, il a réalisé des progrès considérables. À l'heure actuelle, il compte environ 450 employés, étudiants et chercheurs. L'ICM se démarque tout spécialement par le juste équilibre entre sa recherche fondamentale, sa recherche clinique et ses soins cliniques. Ses recherches portent principalement sur les maladies vasculaires, la fonction du myocarde et l'électrophysiologie. Elles s'intéressent aussi à la génomique (notamment la pharmacogénomique), aux biomarqueurs et à la cardiologie préventive. Pour en connaître d'avantage sur l'Institut, veuillez visiter notre site Web à l'adresse www.icm-mhi.org.

À propos de l'Université de Montréal

Montréalaise par ses racines, internationale par vocation, l'Université de Montréal compte parmi les plus grandes universités de la francophonie. Elle a été fondée en 1878, et compte aujourd'hui 13 facultés. Elle forme avec ses deux écoles affiliées, HEC Montréal et l'École Polytechnique, le premier pôle d'enseignement supérieur et de recherche du Québec, le deuxième au Canada et l'un des plus importants en Amérique du Nord. L'Université de Montréal réunit 2 500 professeurs et chercheurs, accueille plus de 55 000 étudiants, offre au-delà de 650 programmes à tous les cycles d'études et décerne quelque 3 000 diplômes de maîtrise et de doctorat chaque année.

Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis

John D. Rioux^{1,2}, Ramnik J. Xavier³, Kent D. Taylor⁴, Mark S. Silverberg⁵, Philippe Goyette¹, Alan Huett³, Todd Green², Petric Kuballa³, M. Michael Barmada⁶, Lisa Wu Datta⁷, Yin Yao Shugart⁸, Anne M. Griffiths⁹, Stephan R. Targan⁴, Andrew F. Ippoliti⁴, Edmond-Jean Bernard¹⁰, Ling Mei⁴, Dan L. Nicolae¹¹, Miguel Regueiro¹², L. Philip Schumm¹³, A. Hillary Steinhart⁵, Jerome I. Rotter⁴, Richard H. Duerr^{6,12}, Judy H. Cho^{14,16}, Mark J. Daly^{2,15,16}, Steven R. Brant^{7,8,16}

¹Université de Montréal and the Montreal Heart Institute, Research Center, 5000 rue Belanger, Montreal, Quebec H1T 1C8, Canada

²The Broad Institute of MIT and Harvard, 7 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, USA

³Gastrointestinal Unit and Center for Computational and Integrative Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 185 Cambridge Street, Boston, MA 02114, USA

⁴Medical Genetics Institute and IBD Center, Cedars-Sinai Medical Center, 665 W, 8700 W. Beverly Blvd., Los Angeles, CA 90048, USA

⁵Mount Sinai Hospital IBD Centre, University of Toronto, 441-600 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X5, Canada

⁶University of Pittsburgh, Graduate School of Public Health, Department of Human Genetics, Crabtree A300, 130 Desoto Street, Pittsburgh, PA 15261, USA

⁷Johns Hopkins University, Department of Medicine, Harvey M. and Lyn P. Meyerhoff Inflammatory Bowel Disease Center, 1503 East Jefferson Street, Baltimore, MD 21231, USA

⁸Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Department of Epidemiology, 615 E. Wolfe Street E6036, Baltimore, MD 21205, USA

⁹The Hospital for Sick Children, Department of Pediatrics, 555 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada

¹⁰Université de Montréal and CHUM - Hôtel-Dieu de Montréal, 3875 Saint-Urbain Street, Montreal, Quebec H2W 1V1, Canada

¹¹University of Chicago, Department of Medicine, 5801 South Ellis, Chicago, IL 60637, USA

¹²University of Pittsburgh, School of Medicine, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, UPMC Presbyterian, Mezzanine Level, C-Wing, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213, USA

¹³University of Chicago, Department of Health Studies, 5841 S. Maryland Avenue, Chicago, IL 60637, USA

¹⁴Yale University, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, IBD Center, 300 Cedar Street S155A, New Haven, CT 06519, USA

¹⁵Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 185 Cambridge Street, Boston, MA 02114, USA

¹⁶These authors share senior position.