

M.me le Professeur MARCELLA ZOLLINO

Responsable du Service de Cytogénétique et Cytogénétique Moléculaire de l'Università Cattolica del Sacro Cuore de Rome

1.M.me le Prof. Zollino, depuis combien de temps vous faites partie du Comité Scientifique de RING14 et pourquoi vous y avez adhéré ?

Je fais partie du Comité Scientifique de l'Association Internationale RING14 depuis qu'elle a été fondée en 2002.

2.Quelle est votre spécialisation et quel genre d'activité scientifique vous déroulez ?

Je suis un médecin spécialiste en Génétique Médicale, dont le domaine d'intérêt scientifique est le thème du retard psychomoteur, en particulier les conditions causées par des anomalies chromosomiques. Dans ce domaine j'ai développé des compétences cliniques et de laboratoire qui ont à voir avec l'utilisation et l'interprétation de techniques de cytogénétique moléculaire, comme l'hybridation *in situ* fluorescente (Array-Based Comparative Genomic Hybridization).

3.Les syndromes du chromosome 14 ont une base génétique. C'est pour cela que les premières études réalisées sur le terrain ont démarré du domaine génétique. Qu'est-ce qu'on a fait pendant ces années d'histoire de RING14 ? D'où l'étude est-elle partie ? Et avec quelles méthodologies et quels résultats ?

Au moment où nous avons commencé à étudier la syndrome Ring14, ainsi comme les syndromes causées par les délétions linéaires du chromosome 14, les connaissances scientifiques de ces conditions étaient très faibles et les cas se limitaient à peu d'individus. L'étude a fait recours soit à des analyses génétiques soit à une évaluation clinique critique, basée sur les compétences des spécialistes qui composent le Comité Scientifique de l'Association. Les techniques de recherche génétique comprenaient :

-un examen chromosomique conventionnel conduit sur une quantité importante de cellules, qui avait comme but d'établir la présence et le niveau de mosaïcisme

-l'analyse FISH avec des sondes multiples, intégrées et ensuite remplacées par des analyse de a-CGH, qui avaient le but d'établir l'étendue de la délétion, soit dans les cas de ring, soit dans les cas de délétions linéaires

-l'analyse de ségrégation de microsatellites polymorphiques, pour rechercher l'origine parentale du réarrangement (qui pouvait s'être installé sur le chromosome paternel ou sur le chromosome maternel) et donc par une possible intervention du déséquilibre de l'imprinting génomique, puisque le chromosome 14 contient des gènes sujets à imprinting (voire une expression différenciée sur le chromosome de dérivation paternelle et sur celui de dérivation maternelle).

Les résultats obtenus jusqu'ici, qui ont fait l'objet d'une publication scientifique d'une

revue internationale (American Journal of Medical Genetics), peuvent être résumés selon les points suivants :

- les marques cliniques qui manifestent la syndrome Ring 14 sont le retard psychomoteur, l'épilepsie, souvent peu sensible au traitement, un aspect particulier du visage, qui pourtant est limité aux cas où le ring a perdu une partie du matériel génétique dans son milieu, et des anomalies rétiniques;
- tous les enfants avec Ring 14 sont mosaïque, sur des cellules de sang, avec une ligne caractérisée par une monosomie complète pour le chromosome 14;
- le problème du retard psychomoteur et de l'épilepsie est indépendant de la partie de matériel chromosomique dans le contexte du ring. En effet, un pourcentage assez élevé de cas a un ring "complet", cela veut dire qu'il n'a pas perdu de matériel génétique informatif et pourtant l'épilepsie est présente;
- le mécanisme pathogénétique qui cause l'épilepsie (l'épilepsie est la marque clinique la plus importante, qui conditionne la prognose du retard psychomoteur), ne semble pas être la perte de gènes, mais une disfonction transcriptionnelle de gènes, bien que conservés sur le ring, amorcée par la configuration sous forme de bague du chromosome;
- avec une analyse de corrélation génotype-phenotype avec des délétions linéaires du chromosome 14, les marques "épilepsie" et "anomalies rétiniques" on les a *mappées* dans la région proche du chromosome et le gène FOXP1 on l'a décrit comme le candidat le plus fort pour l'épilepsie.

4.Comment la recherche génétique se poursuit-elle ? Y a-t-il de nouvelles études et méthodologies ?

La nouvelle recherche, qui a déjà démarré chez notre Istituto di Genetica Medica de l'Università Cattolica de Rome, se développe sur les aspects suivants :

- l'analyse chromosomique et de l'array-CGH, sur les fibroblastes cutanés d'un groupe d'enfants avec Ring 14;
- l'analyse d'expression, à niveau de mRNA, du gène FOXP1, soit sur des cellules lymphoblastoïdes, soit sur des fibroblastes cutanés;
- quantification de la protéine FOXP1 sur les mêmes cellules;
- l'analyse d'expression de tous les gènes, à niveau de mRNA, en particulier des gènes localisés sur le chromosome 14.

Ces nouvelles recherches ont comme but de vérifier quelles voies métaboliques peuvent être altérées par la disfonction transcriptionnelle de gènes exprimés dans le système nerveux central et si quelques-unes de ces voies sont susceptibles d'être régulées pharmacologiquement.

5.Quelle est l'importance des subventions de la recherche sur les maladies rares et quels sont les défis que RING14 doit s'attendre dans le futur ?

Les subventions de la recherche sont indispensables. Cela est arrivé dans le passé et nous a permis d'atteindre les résultats actuels, des innovations sur le plan scientifique, et a permis aussi de planifier la nouvelle recherche en cours.