

Une équipe du CHU de Montpellier découvre le gène responsable d'une nouvelle maladie neurodégénérative héréditaire dans la prestigieuse revue New England Journal of Medicine

L'équipe du Pr Michel Koenig, Coordonateur du Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, publie aujourd'hui, en collaboration avec l'équipe du Pr Robert Taylor (Newcastle, GB) la découverte d'une nouvelle maladie neurodégénérative héréditaire et de son gène dans la prestigieuse revue New England Journal of Medicine.

En effet, le Dr Claire GUISSART, a co-découvert un nouveau gène impliqué dans une forme de déficience intellectuelle associée à une ataxie (incoordination des mouvements) chez l'homme. Pour la première fois, la collaboration internationale menée par le groupe de recherche de l'Université de Newcastle (GB) démontre que ce groupe de patients est déficitaire pour un mécanisme cellulaire essentiel appelé autophagie. Les travaux sont publiés dans la très prestigieuse revue New England Journal of Medicine, la toute première des revues scientifiques médicales, et font l'objet d'un éditorial de la part de la revue.

Ces travaux et ces patients offrent la perspective unique de comprendre le rôle de l'autophagie en physiologie humaine, ce qui peut se traduire par d'importantes implications pour la recherche et la thérapeutique de nombreuses maladies, incluant les maladies neurodégénératives et le cancer.

Qu'est-ce que l'autophagie ?

De nombreuses cellules de notre organisme, telles que celles qui constituent notre cerveau, doivent se maintenir tout au long de la vie. A cette fin, nos cellules ont développé différentes stratégies protectrices, incluant un mécanisme appelé autophagie, qui signifie littéralement « se manger soi-même » et qui permet de repérer et d'enlever les composants endommagés de nos cellules. Ce mécanisme est très important pour le fonctionnement normal de l'organisme puisque l'accumulation des dommages cellulaires a été rattachée à de nombreuses maladies, incluant les démences.

L'autophagie est également le mécanisme utilisé par la cellule pour maintenir constant la quantité de nutriments disponibles et a longtemps été considérée comme étant un mécanisme essentiel de la cellule, sur la base d'études chez des souris génétiquement modifiées présentant une absence d'autophagie, et qui décédaient en moins de 24 heures après la naissance. De la même manière, un déficit en autophagie chez l'homme était considéré comme non-viable.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Une étude chez 5 familles du gène en question

Dans cette étude, les chercheurs ont identifié qu'un changement dans un gène essentiel d'autophagie chez 5 familles est responsable d'une maladie neurologique particulière. Dans des circonstances exceptionnelles, il apparaît que ces patients peuvent survivre jusqu'à l'âge adulte malgré une autophagie défectueuse et c'est ce groupe de patients qui a été identifié par les chercheurs.

A l'aide des nouvelles technologies de séquençage de l'ADN, les chercheurs ont identifié des changements de séquence responsables de la maladie chez 12 patients atteints de maladie neurologique, dans 5 familles.

Les conclusions de l'étude

L'analyse des prélèvements de patient a révélé que les mutations entraînent la réduction ou l'absence totale de la protéine ATG7. Le Dr Souphatta SASORITH (Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier) a en parallèle montré par modélisation moléculaire que ces mutations altèrent la conformation ou les interactions de la protéine ATG7. Ces analyses ont été complétées par des études sur des cellules de souris et de levure, confirmant le déficit sévère de l'autophagie. Ces études ont ainsi révélé le rôle essentiel de l'autophagie dans le développement du cerveau et que celui-ci est capable de s'adapter, partiellement, à l'absence d'un composant essentiel.

Le gène responsable a été identifié indépendamment par les équipes de Newcastle (GB), et de Montpellier, par l'étude d'une famille anglaise et d'une famille française, respectivement, à laquelle s'est joint l'observation de familles suisse, allemande et d'Arabie Saoudite.

C'est en analysant les images d'IRM cérébrale que le Dr Nicolas LÉBOUCQ (service de neuro-radiologie du CHU de Montpellier) a identifié que les mêmes régions du cerveau étaient touchées chez tous les patients et que ces changements sous-tendaient l'ataxie (incoordination des mouvements) et la déficience intellectuelle des patients, mettant ainsi en exergue le rôle de l'autophagie dans les mécanismes de formation du cerveau. La continuation de ces travaux ciblés sur les mécanismes d'adaptation du cerveau en réponse au déficit en autophagie pourrait permettre un jour de répondre aux demandes thérapeutiques d'individus avec des maladies fréquentes et de début tardif, comme **la maladie d'Alzheimer et les démences, pour lesquelles un dysfonctionnement de l'autophagie contribue à la maladie.**

Le Dr Claire GUISSART a effectué ce travail dans le Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU de Montpellier dirigé par le Pr Michel KOENIG (Institut Universitaire de Recherche Clinique) et est actuellement PH contractuel au CHU de Nîmes. Le gène ATG7 est le quatrième gène de déficience intellectuelle et atrophie cérébelleuse identifié par le Dr GUISSART. Le présent travail a été réalisé en collaboration avec les équipes de neuro-pédiatrie (Pr François RIVIER, Dr Pierre MEYER, Hôpital Gui de Chauliac) et de neuro-radiologie (Dr Nicolas LÉBOUCQ, (Hôpital Saint-Eloi) du CHU de Montpellier.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

REFERENCE: Developmental Consequences of Defective ATG7-mediated Autophagy in Humans. Jack. J Collier et al. New England Journal of Medicine.

www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915722

► **Le Dr Claire GUISSART est disponible pour répondre à vos questions sur le sujet.**

Contact Presse

CHU Montpellier – presse@chu-montpellier.fr

Louise POTREL – Attachée de presse – 06 71 60 72 62.