

## La recherche

### état des lieux, perspectives, organisation

Exposé du Pr Pascal REYNIER – 15 avril 2015 – AG KJER France

---

Au CHU d' Angers, pour la prise en charge des maladies mitochondriales et des neuropathies optiques héréditaires, nous disposons d'une équipe multidisciplinaire associant Neurologues, Ophtalmologues, Généticiens et Biochimistes. Cette activité est réalisée dans le cadre d'un centre de référence national sur les maladies neurogénétiques impliquant une prise en charge clinique et biologique spécialisée. Cette activité hospitalière est étroitement connectée à notre laboratoire de recherche qui est désormais coordonnée par le docteur Guy Lenaers récemment arrivé à Angers. Nos activités cliniques et de recherches sont étroitement connectées. A chaque fois qu'une question se pose chez un patient on peut aller l'explorer dans le laboratoire de recherche et à chaque fois que l'on trouve quelque chose d'original en recherche on peut le transférer vers la clinique. Voyons quelques projets en cours :

D'abord les bases de données. C'est essentiel d'avoir des bases de données qui répertorient toutes les mutations d'un gène. Depuis la découverte du gène OPA1 en 2000, 370 mutations ont été décrites dont plus de la moitié par notre équipe. Nous avons mis en place, la seule base de données internationale sur les mutations d'OPA1. Elle a été développée par Marc Ferré, bio-informaticien qui a récemment fait évoluer cet outil afin qu'il puisse intégrer les données cliniques de manière anonyme. Toutes les équipes de diagnostic et de recherche dans le monde peuvent ainsi entrer leurs mutations, la clinique du patient et étudier les corrélations génotype/phénotype, c'est-à-dire essayer de mieux comprendre les effets de chacune des mutations. Cela permet de mieux connaître la sévérité, l'évolution, les troubles associés, les risques de transmission en fonction de la mutation. On essaie ainsi de déterminer les règles qui régissent cette maladie. On ne peut améliorer cette connaissance que si nous disposons d'un nombre suffisant d'informations et cette base de données internationale est un outil très précieux. Elle a fait l'objet d'un article publié cette année dans la revue *Human Mutation*.

A titre d'exemple sur ces relations génotype/phénotype, nous avons publié un article cette année dans la revue *Brain* sur le cas de 4 enfants atteints d'une maladie mitochondriale précoce et grave entraînant entre autre une neuropathie optique. Dans le corps humain, les gènes sont présents en double exemplaires, un sur chaque chromosome. Dans le cas des AOD, le terme « Dominant » signifie qu'un seul des 2 gènes est touché, l'autre restant normal. Dans le cas de ces enfants, les deux gènes OPA1 ont été trouvés affectés par une mutation. Comme les deux gènes sont atteints, et non pas un seul, les enfants

Article original, Editeur KJER France : rédigé : 13/05/2015; publié : 13/05/2015

développent une forme plus grave et plus précoce dès la naissance. C'est finalement une nouvelle maladie qui a été identifiée en relation avec le gène OPA1. Plusieurs autres équipes dans le monde sont en train de décrire elles aussi ces situations qui restent heureusement exceptionnelles. Cette recherche montre que le gène OPA1 est à l'origine de plusieurs maladies neurologiques. Nous savons déjà qu'outre la forme classique la plus fréquente avec atteinte visuelle isolée, nous avons des formes de la maladie avec surdités, troubles neurologiques ou myopathies.

Nous travaillons aussi sur des aspects pharmacologiques. Au sein d'un consortium multicentrique de recherche, des criblages sont réalisés sur des levures dont le gène OPA1 est muté avant de passer sur les fibroblastes (cellules de peau en culture) des patients. Ces recherches mobilisent cinq laboratoires en France et sont soutenues par l'AFM. Cependant, les fibroblastes ne sont pas des neurones, qui sont spécifiquement atteints dans l'atrophie optique dominante, d'où l'idée de produire des cellules souches embryonnaires pluripotentes induites. Dans ce but, à partir des fibroblastes d'un patient, une plateforme spécialisée dans la production de cellules souches à Nantes, a généré des cellules souches que nous allons transformer en neurones pour tester des molécules pharmacologiques. Nous aurons bien ainsi sous notre microscope des neurones avec axones, dendrites, et des expressions spécifiques de molécules. Cela nous rapprochera davantage de la cellule atteinte dans cette maladie.

Enfin, la métabolomique. Nous travaillons depuis plusieurs années sur les aspects métaboliques des maladies qui impliquent une anomalie de la centrale énergétique de nos cellules, la mitochondrie. Dans le cas des AOD, si l'effet se concentre en général au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine, le gène OPA1 muté est présent dans toutes les cellules du corps, et elle entraîne de modifications du métabolisme. Chaque patient adapte son métabolisme pour que son organisme fonctionne au mieux dans son environnement. En réalisant le dosage de très nombreux métabolites (petites molécules biologiques), nous espérons caractériser une empreinte métabolique qui témoignerait de ce rééquilibrage, par rapport à la mutation qui déstabilise le fonctionnement mitochondrial. Cela nous apprendra beaucoup sur le fonctionnement de ce gène, sur les conséquences des mutations et cela permettra de mieux cerner les voies de recherche thérapeutiques. Si on trouve par exemple une voie métabolique qui est altérée on pourrait ainsi essayer de la stimuler ou de l'inhiber afin d'améliorer le fonctionnement mitochondrial.

On parle de plus en plus aujourd'hui de « médecine des systèmes », c'est-à-dire d'une médecine transversale, pluridisciplinaire qui considère l'organisme comme un système intégré. C'est ce que nous nous efforçons de faire en intégrant le métabolisme, la génétique, la physiologie et la pharmacologie, afin de modéliser toutes ces données et de mieux comprendre les maladies du nerf optique. Les associations de patients nous ont toujours beaucoup soutenues à travers ce long cheminement vers une meilleure connaissance des maladies mitochondriales et nous tenons à remercier l'Association Kjer France pour son soutien.