

Une signature métabolomique du plasma impliquant le métabolisme des purines dans les troubles des AOD

Bocca C*, Kouassi Nzougnet J, Leruez S, Amati-Bonneau P, Ferré M, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chao de la Barca JM, Chevrollier A, Hamedan C, Verny C, Miléa D, Procaccio V, Simard G, Bonneau D, Lenaers G, Reynier P.

*Equipe Mitolab, Institut MITOVASC, Centre National de la Recherche Scientifique 6015, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1083, Université d'Angers, Angers, France



Résumé de l'article original par Editeur KJER France

L'atrophie optique dominante est causée par la mutation du gène Atrophie Optique 1 qui encode une protéine (GTP) impliquée dans le fonctionnement de la membrane mitochondriale. Le projet de cette recherche était de déterminer si la composition du plasma de porteurs de mutations pathogènes d'OPA1 est révélatrice de l'Atrophie Optique Dominante. Dans ce but, 500 métabolites ont été comparés dans le plasma de 25 patients avec différentes mutations d'OPA1 et celui de 20 patients contrôles.

Cette étude montre que 16 composants fournissent une signature métabolique significative dans le plasma sanguin d'individus porteurs d'une mutation pathogène du gène OPA1. Les variations quantitatives de ces 16 molécules discriminent parfaitement les malades des personnes indemnes. Ces molécules relèvent de trois voies métaboliques : les purines, les lipides, les acides aminés. Les variations quantitatives des purines occupent une place centrale dans la distinction des deux échantillons.

Les purines désignent un ensemble de molécules qui se trouvent dans les organismes vivants. Elles jouent un rôle important dans certaines réactions de l'organisme. Notamment, elles apportent des éléments essentiels à l'ADN et l'ARN. Elles jouent un rôle essentiel dans la stabilité de l'ADN mitochondrial. Elles sont au centre de l'interaction entre le métabolisme de l'ATP et de la GTP qui sont les

molécules énergétiques du vivant. L'implication du métabolisme des purines dans les troubles liés à OPA1 est mis en évidence par cette recherche.

Les troubles liés à OPA1 sont dû à un défaut de la production énergétique d'ATP et de GTP. Ces variations de la production d'ATP et de la consommation de GTP peuvent conduire à une altération du métabolisme des purines dans certaines cellules et organes, altérations qui peuvent devenir détectables dans le plasma à travers ces trois biomarqueurs.

Ainsi, l'altération des concentrations de purine pourrait être particulièrement pertinente pour expliquer la physiopathologie des troubles liés à OPA1.

L'importance du métabolisme des purines a récemment été mis en évidence par une recherche métabolomique¹ qui étudiait l'impact de la lumière sur la rétine de souris. Cette étude a montré que l'exposition à la lumière inhibait la synthèse des purines, ce qui avait pour résultat de réduire la quantité de métabolites puriques dans le plasma.

Malgré l'hétérogénéité clinique de l'AOD et la petite taille de l'échantillon, les chercheurs ont obtenu une signature métabolomique fiable. Cette signature est cohérente avec la maladie en rapport avec le métabolisme de l'ATP et de la GTP.

Notons que l'analyse métabolomique sur plasma, ne permet pas d'identifier les organes qui sont responsables de la sécrétion des composés qui contribuent à la signature, ce sera l'objet de futures recherches. De même, il reste à savoir si et comment les métabolites identifiés contribuent à la dégénérescence progressive des ganglions de la rétine.

Au-delà de ces restrictions, cette recherche est d'une importance capitale pour la compréhension des mécanismes des AOD et une marche supplémentaire vers une thérapie.

[Voir l'article en anglais](#)

¹ Du J, Rountree A, Cleghorn WM, et al. Phototransduction influences metabolic flux and nucleotide metabolism in mouse retina. *J Biol Chem.* 2016; 291: 4698–4710.