

## ■ COMMUNIQUÉ

Date

26/08/2016

NB. pages

2

De/From

Clotilde Roussille

[clotilde.roussille@univ-angers.fr](mailto:clotilde.roussille@univ-angers.fr)

## ■ Découverte d'un nouveau gène responsable d'épilepsie sévère de l'enfant

**Une équipe du laboratoire Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée (Université d'Angers/ Inserm/ CNRS) du pôle de Recherche et d'Enseignement en Médecine Mitochondriale (PREMMi), regroupant des chercheurs et des médecins de l'université et du CHU d'Angers, vient de découvrir un nouveau gène (UBA5) responsable d'une forme d'épilepsie sévère avec d ficiance intellectuelle de l'enfant. Cette étude vient d'être publiée dans la revue *American Journal of Human Genetics*.**

### **Responsable scientifique :**

*Pr. Dominique Bonneau*

Les encéphalopathies épileptiques sont des maladies neurologiques très graves de l'enfant qui débutent au cours des premières années de vie. Elles se manifestent par une épilepsie sévère associée à une d ficiance ou à une régression intellectuelle. Il s'agit d'un groupe très hétérogène de maladies le plus souvent d'origine génétique. Actuellement, une quinzaine de gènes a été identifiée dans cette maladie mais la cause exacte reste souvent inconnue.

En collaboration avec des instituts et hôpitaux français, allemands, américains et espagnol, l'équipe MitoLab du laboratoire Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée (Université d'Angers/ Inserm/ CNRS) vient de découvrir un nouveau gène (UBA5) responsable de cette maladie.

Cette étude, publiée le 17 août dans *l'American Journal of Human Genetics*, a permis de mettre en évidence des mutations du gène UBA5 chez 5 enfants, issus de 4 familles différentes, porteurs d'une épilepsie résistante à tout traitement et d'un retard mental.

Ce résultat a été obtenu par l'utilisation d'une nouvelle méthode d'étude du génome humain : le séquençage de l'exome, c'est-à-dire l'analyse de l'ensemble des 20 000 gènes qui compose le génome de chaque enfant et celui de leurs parents.

L'analyse du très grand nombre de données génétiques a été rendue possible par la collaboration avec le « French Exome Project » (FREX), basé notamment à Brest et Nantes.

C'est la première fois que le gène UBA5 est mis en cause dans une pathologie humaine. Ce gène intervient dans un nouveau mécanisme de modification des protéines dans la cellule et la sévérité de la maladie est inversement proportionnelle à son activité résiduelle.

Cette découverte contribue à la compréhension des mécanismes complexes conduisant à ce dysfonctionnement du cerveau, étape indispensable au développement de perspectives thérapeutiques.

D'ores et déjà il va être possible d'améliorer le diagnostic précoce des enfants atteints d'épilepsie sévère, ainsi que leur prise en charge et l'accompagnement des familles par les généticiens.

### **A propos de PREMMi**

Le Pôle de recherche et d'enseignement en médecine mitochondriale (PREMMi), basé à Angers, a permis de créer une dynamique scientifique pour l'émergence d'un consortium unique de médecine mitochondriale avec une ambition internationale.

Actuellement, seules deux structures de ce type existent, dont le *Center for Mitochondrial and Epigenomic Medicine* dirigé par le Pr Douglas Wallace à Philadelphie (USA), auquel a contribué le Professeur Vincent Procaccio, membre de PREMMi.

Un des enjeux primordiaux de la médecine mitochondriale est d'identifier des voies thérapeutiques susceptibles de cibler la mitochondrie dans de nombreuses maladies pour lesquelles nous ne disposons pas à l'heure actuelle de traitement. L'axe directeur de PREMMi est de transposer le savoir-faire acquis sur les maladies rares héréditaires mitochondriales, aux maladies communes impliquant un dysfonctionnement de la mitochondrie (Alzheimer, Parkinson, cancer, diabète, maladies cardio-vasculaires).

PREMMi favorise le renforcement de collaborations entre les axes de recherche mitochondriale des pôles santé et végétal ligériens. De ce rapprochement, de nouvelles molécules thérapeutiques devraient être identifiées dans l'objectif de générer les traitements de demain pour les maladies communes impliquant un déficit mitochondrial.

**PREMMi, lauréat de l'appel à projets Connect Talent, est soutenu par la région Pays de la Loire, Angers Loire Métropole, l'Université d'Angers et le CHU d'Angers.**

[www.premmi.univ-angers.fr](http://www.premmi.univ-angers.fr)

|



## **Biallelic Variants in *UBA5* Reveal that Disruption of the UFM1 Cascade Can Result in Early-Onset Encephalopathy**

Colin E et al., publié dans "American Journal of Human Genetics" le 17 Août 2016.

Les encéphalopathies épileptiques sont des maladies neurologiques très graves de l'enfant qui débutent au cours des premières années de vie. Elles se manifestent par une épilepsie sévère associée à une déficience ou à une régression intellectuelle. Il s'agit d'un groupe très hétérogène de maladies le plus souvent d'origine génétique. Actuellement, une quinzaine de gènes a été identifiée dans cette maladie mais la cause exacte reste souvent inconnue.

L'équipe MitoLab (laboratoire Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée, rattaché au CNRS et à l'Inserm) regroupant des chercheurs et des médecins de l'Université et du CHU d'Angers vient d'identifier un nouveau gène impliqué dans cette maladie.

Cette étude, menée en collaboration avec des équipes françaises, allemandes et américaines, a permis de mettre en évidence des mutations du gène *UBA5* chez 5 enfants issus de quatre familles différentes et porteurs d'une épilepsie résistante au traitement et d'un retard mental.

L'analyse des données génétiques a été notamment rendue possible par la collaboration avec le « French Exome Project » (FREX).

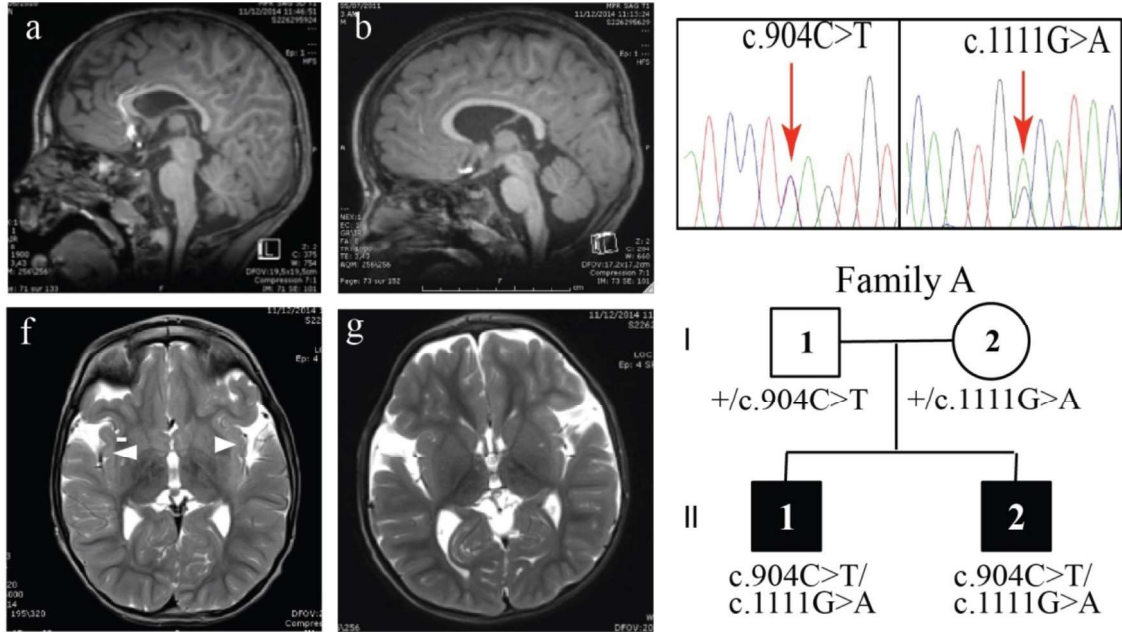
Pour comprendre l'étiologie de cette maladie, l'équipe MitoLab a caractérisé les déficits cellulaires associés aux mutations d'*UBA5*, et montré qu'un processus encore inconnu, l'UFMylation des protéines était affectée. Ce processus modifie les protéines après leur synthèse en réponse à un stress du réticulum endoplasmique. Nos collaborateurs ont par ailleurs prouvé qu'en reproduisant ces mutations chez le ver *C. elegans*, la transmission neurologique dépendante de l'acétylcholine était paradoxalement altérée, mais pas celle tributaire du GABA. De même, l'inhibition de l'expression d'*UBA5* chez les larves de poisson zèbre *Danio rerio* induit un comportement considéré comme un équivalent épileptique, confortant ainsi le lien entre la fonction d'*UBA5* et les manifestations cliniques associées à ses mutations.

Cette découverte apporte des innovations importantes pour le diagnostic génétique des encéphalopathies épileptiques et pour la compréhension des mécanismes impliqués dans ce dysfonctionnement sévère du cerveau, indispensables à de possibles perspectives thérapeutiques.

Cette étude, publiée dans la revue *American Journal of Human Genetics* le 17 août 2016 (lien PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27545681>), a été réalisée au sein du Pôle de Recherche et d'Enseignement en Médecine Mitochondriale (PREMMi), lauréat du projet Connect Talent et soutenu par la région Pays de la Loire, Angers Loire Métropole, le CHU d'Angers et l'Université d'Angers.

• ***Illustrations proposées :***

Colin et al., *American Journal of Human Genetics*, Août 2016



***Légende de la figure:***

*Imagerie par Résonance Magnétique du cerveau des patients et identification et ségrégation des mutations dans UBA5.*

*A gauche : IRM des enfants II.1 et II.2 en coupe sagittale (en haut) et axiale (en bas) montrant la présence d'hyper-sinaux témoignant d'anomalies des structures du cerveau.*

*A droite : Identification des mutations pathogènes dans UBA5 (en haut) et leur ségrégation au sein de la famille (en bas)*