



Les généticiens nantais identifient un gène responsable de troubles du neurodéveloppement chez l'enfant

Nantes, le 12 juin 2024 – Les chercheurs de *l'institut du thorax* (Nantes Université, Inserm, CNRS, CHU de Nantes) ont fait une avancée majeure dans la compréhension des causes des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant. A la tête d'un consortium international, l'équipe, dirigée par le Dr Frédéric Ebstein et le Pr Stéphane Bézieau, a identifié un nouveau gène défectueux responsable d'une forme rare de déficience intellectuelle, associée à des troubles du comportement et une obésité récurrente chez de jeunes enfants. Ces travaux prometteurs sont publiés dans la revue scientifique *American Journal of Human Genetics*.

Un broyeur moléculaire défaillant à l'origine de la maladie

Les généticiens nantais, membres de l'équipe de recherche « Human Genetics » de *l'institut du thorax* (Nantes Université, Inserm, CNRS, CHU de Nantes) et du service de Génétique médicale du CHU de Nantes, ont identifié 10 mutations au sein du gène *PSMD11*.

Normalement, ce gène produit une composante essentielle du protéasome, un complexe macromoléculaire crucial pour le recyclage des protéines dans toutes les cellules du corps. « Le protéasome agit comme un broyeur moléculaire, éliminant les protéines endommagées ou inutiles afin qu'elles puissent être remplacées par de nouvelles. Les mutations que nous avons identifiées sur le gène *PSMD11* perturbent l'action du protéasome. Cela conduit vraisemblablement à l'accumulation de protéines toxiques pour les enfants porteurs de ces mutations », explique Wallid Deb, premier auteur de l'article. « Notre étude confirme la relation de cause à effet entre la dysfonction du protéasome et l'apparition de troubles du neurodéveloppement, comme nous avons pu montrer dans nos précédents travaux concernant d'autres gènes du protéasome », ajoute-t-il.

Vers une meilleure compréhension de la maladie

La maladie causée par des mutations du gène *PSMD11* fait ainsi partie d'un groupe plus large de maladies rares liées à un dysfonctionnement du protéasome. Les chercheurs nantais, reconnus internationalement pour leurs travaux dans ce domaine, introduisent ainsi le concept de « protéasomopathies neurodéveloppementales » pour décrire ces pathologies. « Nous sommes de plus en plus sollicités par des généticiens du monde entier pour évaluer le potentiel pathogène des mutations du protéasome identifiées chez leurs patients », souligne Sébastien Küry, co-dernier auteur de l'article. « Ces échanges suggèrent que la fréquence de ce type de maladie, bien que rare, est très sous-estimée, et toutes les informations que nous accumulons sur ces mutations, tous les échantillons biologiques que nous pouvons collecter, nous permettent de mieux comprendre les dérèglements biologiques à l'intérieur des cellules des patients qui déclenchent ces troubles complexes que sont les protéasomopathies neurodéveloppementales ».

Un souffle d'optimisme pour les familles et les patients

Près de la moitié des enfants souffrant de troubles du neurodéveloppement ne reçoivent pas de diagnostic précis, laissant les familles dans l'incertitude et le désespoir. La découverte des chercheurs nantais constitue donc une avancée significative, permettant aux patients porteurs d'une mutation du gène *PSMD11* de sortir de l'impasse diagnostique. Elle offre également de l'espoir à leurs familles, puisque l'équipe nantaise vise à mieux comprendre l'impact des mutations de *PSMD11* sur le développement neuronal afin d'identifier de potentiels traitements à plus long terme.

A propos de l'étude

Elle a été menée en collaboration avec des chercheurs internationaux et a été soutenue par des financements de l'Agence Nationale de la Recherche, de l'« European Joint Programme on Rare Diseases » de l'Union Européenne, de la région Pays de la Loire, d'AXA mécénat, de NEXt et du CHU de Nantes.

Référence

Deb W et al. [PSMD11 loss-of-function variants correlate with a neurobehavioral phenotype, obesity, and increased interferon response](#). The American Journal of Human Genetics 111, 1–18

Contact presse :

Vimla MAYOURA, Responsable communication de *l'institut du thorax*, 06 88 79 67 89 - vimla.mayoura@univ-nantes.fr