

Découverte d'un gène responsable d'épilepsies focales

Un nouveau gène impliqué dans les épilepsies focales a été découvert par l'équipe de recherche dirigée par Eric Leguern et Stéphanie Baulac de l'Unité Inserm 975 « *Génétique et physiopathologie des épilepsies familiales* » à l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Les chercheurs ont étudié des formes familiales comportant plusieurs membres atteints.

Dans 37% de ces familles, des mutations de type « perte de fonction » ont été retrouvées dans le gène DEPDC5 (DEP domain containing protein 5).

La découverte de ce gène, qui code pour une protéine de fonction inconnue, permet d'envisager de nouveaux mécanismes pathologiques en dehors des sentiers battus impliquant les canaux ioniques.

Les résultats de cette étude sont publiés dans la revue *Nature Genetics* datée du 31 mars 2013.

Les épilepsies focales représentent près de 70% de toutes les épilepsies.

Parmi elles, plusieurs syndromes familiaux ont été définis par la localisation du foyer épileptogène à l'origine des crises: les épilepsies frontales nocturnes autosomiques dominantes, les épilepsies familiales du lobe temporal et les épilepsies familiales à foyer variable.

Grâce au long travail de caractérisation clinique de 16 familles par des cliniciens de Strasbourg, Genève, Nice et Marseille, l'équipe de l'ICM vient de découvrir un gène, qui apparaît comme majeur, car impliqué dans toutes les formes familiales d'épilepsie focale.

C'est la technique de séquençage de l'ADN à haut débit qui a permis aux chercheurs d'identifier une mutation introduisant un codon stop prématuré dans le gène DEPDC5 (DEP domain containing protein 5).

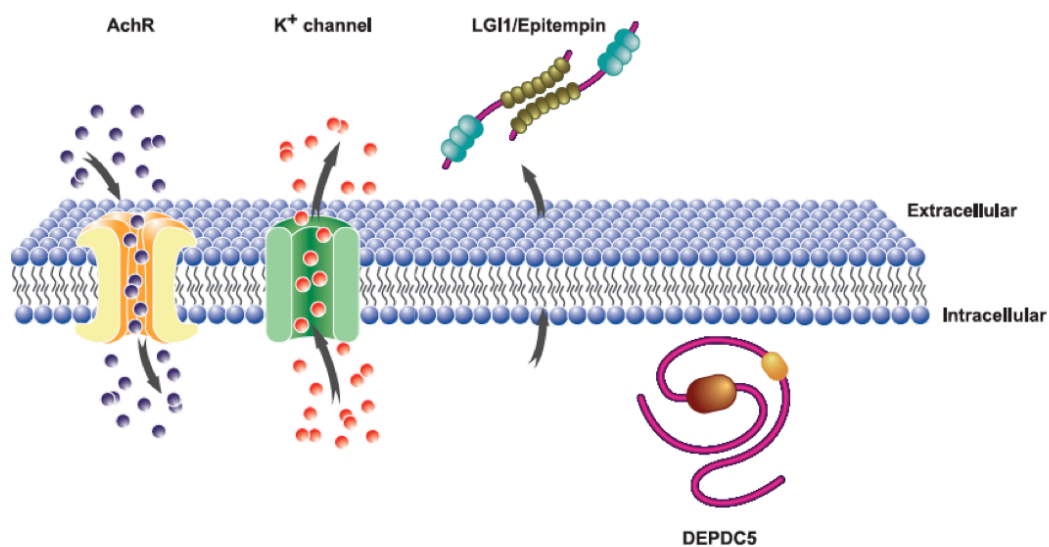
Par la suite, le séquençage de ce grand gène de 43 exons dans les familles restantes de la cohorte a révélé la présence de mutations non-sens dans 6/16 familles, soit plus du tiers d'entre elles. Ces mutations non-sens qui introduisent un codon stop prématuré dans l'ARN messenger (ARNm) activent le Nonsense mediated decay ou NMD, qui participe au mécanisme de surveillance qui élimine les ARNm mutés. Ceci suggère que l'épilepsie causée par les mutations de DEPDC5 résulte d'une haploinsuffisance ou perte de fonction.

La fréquence élevée des mutations dans le gène DEPDC5 laisse entrevoir des retombées importantes pour les patients et les familles en terme de diagnostic moléculaire et clinique.

De plus, l'identification de mutations dans des familles avec épilepsie frontale, temporale ou à foyer variable démontre que DEPDC5 est un dénominateur commun à des syndromes épileptiques considérés jusqu'ici comme distincts du fait de la localisation cérébrale différente du foyer et de leur

expression électro-clinique différente. Ces résultats montrent donc pour la première fois que la cause moléculaire ne détermine pas la localisation du foyer.

La fonction de la protéine correspondante est encore inconnue. Néanmoins, la présence d'un domaine DEP (Dishevelled, Egl-10 and Pleckstrin domain) suggère un rôle de la protéine dans la signalisation des protéines G. Cette découverte permettra sûrement d'ouvrir de nouvelles pistes pour une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques des épilepsies et d'offrir des espoirs pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces résultats sont particulièrement importants car les épilepsies focales comptent parmi les plus pharmaco-résistantes. Cette découverte, qui faisait l'objet d'une compétition internationale, a pu être réalisée rapidement grâce à un financement de l'Institut hospitalo-universitaire ("Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06).



Contact presse :
Marie-Gabrielle Alterio
01 44 82 48 06 / 06 19 36 48 78
marie-gabrielle.alterio@consultants.publicis.fr

A propos de l'ICM

Créé à Paris à l'initiative des Professeurs Gérard Saillant, Yves Agid et Olivier Lyon-Caen, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière est la concrétisation d'un nouveau modèle en matière de recherche en neurosciences.

Installé à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, cet Institut international de recherche de 22000 m², unique en son genre est au cœur de la démarche de soins.

Pouvoirs publics, entreprises et donateurs se donnent la main pour permettre de réunir les malades, les médecins et les chercheurs parmi les plus éminents, venus du monde entier pour travailler ensemble et trouver de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux.

Les Membres fondateurs, les Membres du Comité de Campagne et de l'Association des Amis de l'ICM :

Gérard Saillant, Président de l'ICM, Jean Todt, Vice-Président, Yves Agid, Luc Besson, Louis Camilleri, Philippe Carle, Jean Glavany, François Henrot, Jean-Philippe Hottinguer, Maurice Lévy, Olivier Lyon-Caen, Dominique Mars, Jean-Pierre Martel, Max Mosley, Eric Neubauer, Lindsay Owen-Jones, Leticia Poniatowski, David de Rothschild, Lily Safra, Christian Schmidt de la Brélie, Michael Schumacher, François Thomé, Serge Weinberg, Alain Wicker.

Fondation ICM – Hôpital Pitié-Salpêtrière – 47, bd de l'Hôpital 75013 Paris

www.icm-institute.org

