



THE METABOLOMIC SIGNATURE OF LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY REVEALS ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS

Chao de la Barca et al., Septembre 2016; Brain

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie cécitante, due à une dégénérescence du nerf optique. Il s'agit de la plus fréquente des pathologies mitochondriales de transmission maternelle. S'il est connu que cette atteinte visuelle est provoquée par des mutations de l'ADN mitochondrial qui affectent le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, le mécanisme pathologique reste obscur et ne permet pas d'expliquer la pénétrance incomplète de cette maladie, puisque seuls 1 homme sur 2 et 1 femme sur 5 porteurs d'un variant pathogène seront atteints au cours de leur vie.

L'équipe MitoLab (laboratoire Biologie neurovasculaire et mitochondriale intégrée, Université d'Angers/CNRS/Inserm, associés au CHU d'Angers) étudie les causes physiopathologiques de cette maladie depuis de nombreuses années et assure un diagnostic clinique et moléculaire au sein du Centre national de référence maladies rares sur les maladies mitochondriales. Le métabolome des fibroblastes de patients porteurs d'une mutation NOHL a été caractérisé par spectrométrie de masse. L'analyse multivariée des métabolites, comparant 16 patients à 8 contrôles, a révélé une signature métabolique évocatrice d'un stress du réticulum endoplasmique (RE), qui a été confirmé par l'activation des voies PERK et XBP1 en collaboration avec l'unité Stress oxydant et pathologies métaboliques (Inserm/université d'Angers). Cette découverte apporte deux innovations potentielles pour le suivi et le traitement de cette maladie. Tout d'abord, le stress du RE a été retrouvé uniquement chez les patients symptomatiques, représentant ainsi un biomarqueur de pénétrance. D'autre part, la réversibilité de ce stress du RE par traitement au TUDCA permet d'envisager une nouvelle stratégie thérapeutique préventive, réduisant les chances de développer la cécité.

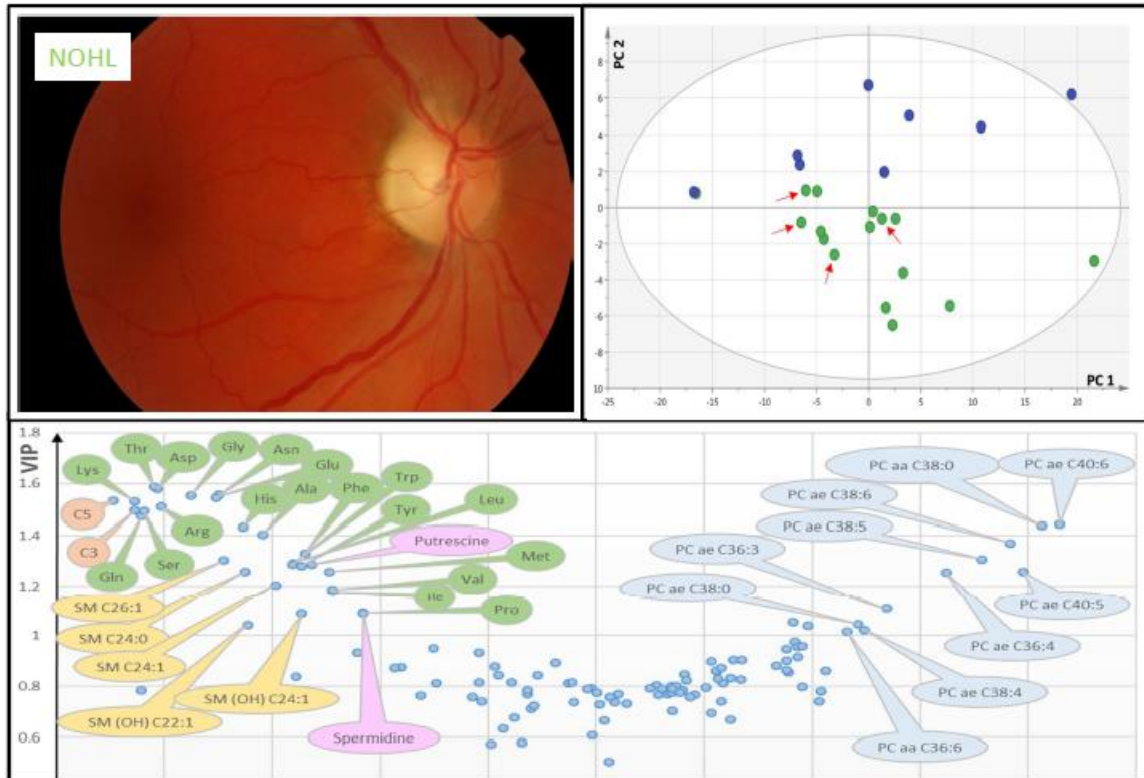
Cette étude, publiée dans la revue *Brain* en septembre 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633772>), a été financée par des associations de patients (Fondation VISIO, UNADEV et Ouvrir les Yeux) et réalisée au sein du Pôle de recherche et d'enseignement en médecine mitochondriale (PREMMi), lauréat 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.

Responsables Scientifiques : Pascal Reynier et Guy Lenaers

Contact : Clotilde Roussille – clotilde.roussille@univ-angers.fr – Tel. : 02.44.68.85.11

- **Illustrations proposées :**

Chao de la Barca et al., Brain, Septembre 2016



Légende de la figure:

En haut à gauche: cliché d'un fond d'œil de patient NOHL en phase aiguë de la maladie, sur lequel on peut observer un œdème papillaire et les tortuosités des vaisseaux sanguins au niveau de l'émergence du nerf optique.

En haut à droite: analyse en composantes principales des échantillons montrant la ségrégation des 8 points contrôles (en bleu) des 16 points de patients NOHL (en vert).

En bas: métabolites discriminants dont la concentration est statistiquement diminuée (à gauche) ou augmentée (à droite) dans les cellules de patients NOHL, comparées aux cellules contrôles. A noter que l'ensemble des acides aminés sont diminués chez les patients NOHL, suggérant un stress du réticulum endoplasmique.