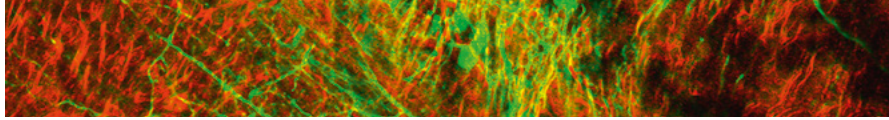


MIGRATION NEURONALE

Des étoiles
en fin de course

© Inserm/Avrèlle Carabalona, Carlos Cardiso

cortex. L'hétérotopie nodulaire périventriculaire (HNP) est une altération de ce processus. Les neurones, en jaune, ne migrent pas mais restent bloqués près des ventricules cérébraux, à l'image de ce qui est présenté sur la photo 2 en opposition avec la photo 1 qui illustre un cas de migration normale. Jusqu'à présent, seul un gène avait pu être mis en cause dans la maladie mais il n'expliquait que la moitié des cas.

Les travaux de l'équipe de **Jamel Chelly**, de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg viennent de révéler une autre cause possible à cette affection. Le gène *NEDD4L*, codant pour la protéine éponyme, lorsqu'il est muté, peut lui aussi être à l'origine de la pathologie. En l'occurrence, les mutations responsables de l'affection surviennent dans un domaine particulier de la protéine *NEDD4L*, une enzyme qui participe à la régulation des protéines cibles. Chez les porteurs du gène muté, *NEDD4L* est instable, ce qui, par un effet « boule de neige », pourrait entraîner une dégradation de autres protéines avec lesquelles elle interagit habituellement et, à terme, une augmentation anormale de la voie de signalisation mTOR, connue pour son rôle régulateur dans les étapes précoces du développement.

Pour obtenir ces résultats, l'équipe, après avoir séquencé la partie codante du génome de 15 patients souffrant de HNP, s'est rendu compte que deux patients porteurs des mêmes symptômes spécifiques présentaient chacun une mutation du gène *NEDD4L*, alors qu'elle était absente chez des individus sains. Ils ont ensuite élargi leur étude et pu encore identifier cinq patients possédant le même gène muté. Ils ont alors procédé à des explorations chez la souris afin de valider leur hypothèse. Celle-ci s'est avérée exacte, le cortex des souris porteuses de la mutation *NEDD4L* présentait bien une anomalie de migration et de positionnement des neurones. Ce qui est d'autant plus intéressant, c'est qu'un médicament, la rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR, peut empêcher l'effet délétère du gène muté, ce qui présente une piste thérapeutique intéressante dans le cas des formes d'épilepsies liées à la maladie.

Agnès Noël

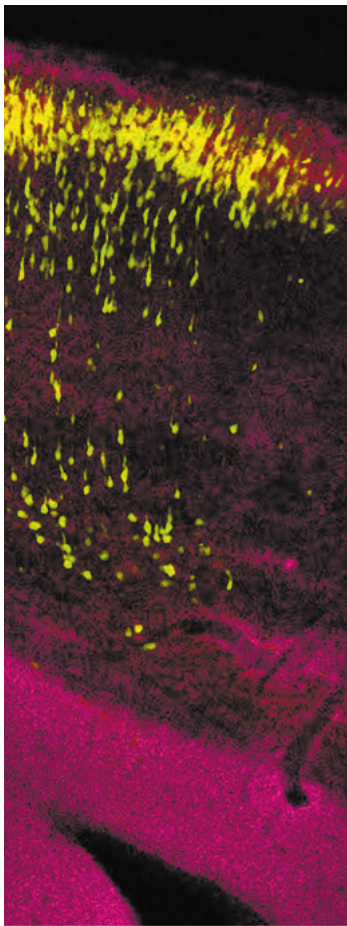
Jamel Chelly : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg

L. Broix, H. Jagline et al. *Nature genetics*, 3 octobre 2016, doi : 10.1038/ng.3676

© Inserm/Laïc Broix

À première vue, ces clichés pourraient faire penser à une interprétation poétique de la Voie lactée. Mais ces points jaunes, semblables à des étoiles, sont en réalité des neurones. Et leur comparaison, loin d'évoquer le mouvement des bras de notre galaxie, permet en réalité d'avoir une explication concrète de l'origine d'un syndrome

associant retard de développement, déficience mentale et épilepsie. Ainsi, durant la grossesse, le bon développement du cortex cérébral de l'embryon nécessite l'enchaînement d'une cascade de réactions cellulaires, appelée voie de signalisation mTOR, afin d'assurer la migration des cellules neuronales, formées près des ventricules cérébraux, vers une autre région, le



← Photo 1.
Au cours du développement normal du cerveau chez la souris, les neurones, en jaune, migrent vers le cortex, en haut de la photo.

→ Photo 2.
Dans le cas d'une HNP, les neurones restent bloqués près des ventricules cérébraux, en bas de la photo.

