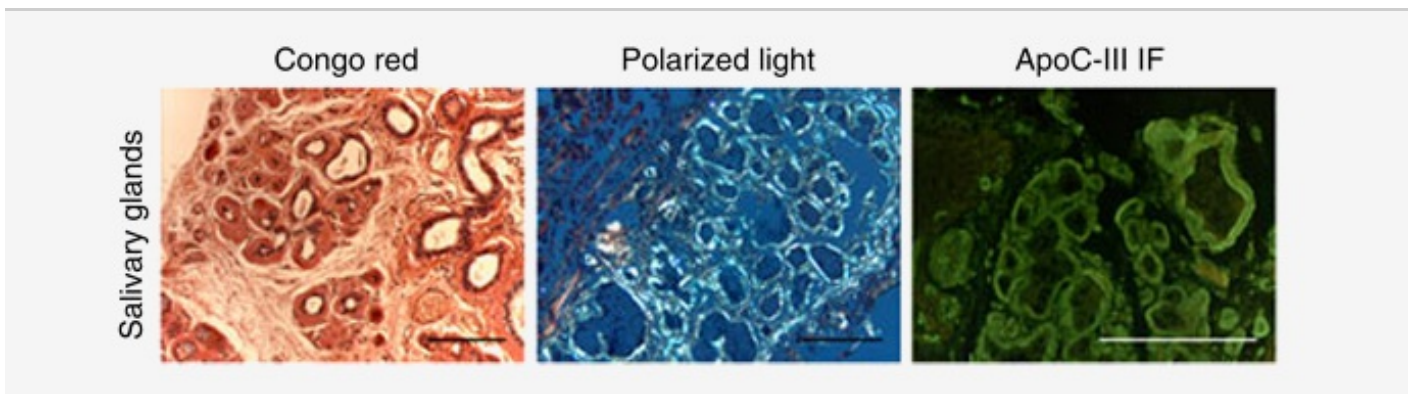


Une nouvelle maladie amyloïde héréditaire

Une chercheuse de la faculté, le Pr Sophie VALLEIX, PU-PH à l'Hôpital Necker-Enfants malades et à l'institut IMAGINE vient de publier une étude sur la découverte d'un nouveau gène responsable d'une nouvelle forme dans d'amyloses héréditaire: l'apoprotéine C-III. Le variant D25V de l'apoC-III identifié non seulement amyloïde chez l'Homme mais confère un profil lipidique cardioprotecteur majeur.

Les **amyloses héréditaires** sont un groupe de maladies autosomiques dominantes rares génétiquement hétérogènes, qui ont en commun avec la **maladie d'Alzheimer**, la présence dans les tissus de dépôts amyloïdes hautement toxiques. Bien que les protéines en cause diffèrent par leur fonction et par leur structure spatiale native, elles adoptent toutes une conformation structurale pathogène identique en « **feuilletés β croisés** » très organisés, défiant tous les dogmes de la biologie structurale.

Les gènes connus jusqu'à présent n'expliquent pas l'ensemble des **amyloses héréditaires**, suggérant que de nouvelles protéines amyloïdes restent à être identifiées chez l'Homme.



Dépôts d'amyloïde dans les glandes salivaires
© Sophie VALLEIX

L'équipe

Sophie VALLEIX, a réalisé cette étude avec ses équipes:

- Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, Hôpital Cochin
- INSERM U1016, Institut Cochin
- UMR_S1138, Centre de Recherches de Cordeliers
- INSERM U_1163, Institut Imagine

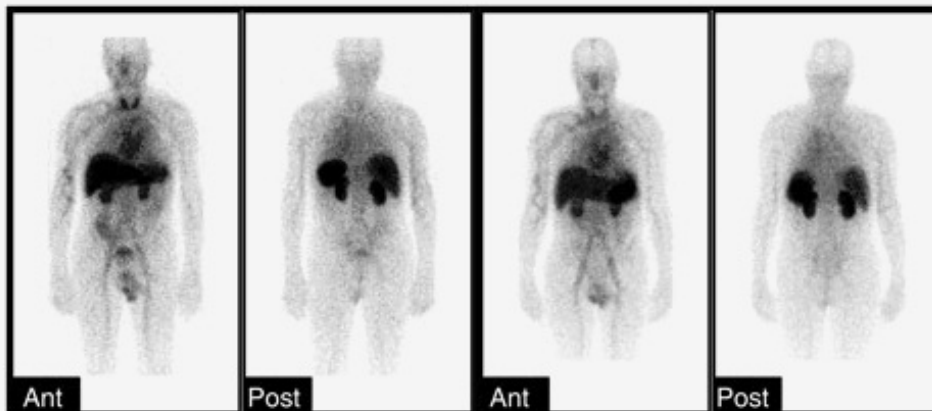
Les résultats de cette étude ont été publiés dans la prestigieuse revue Nature communications le 21 janvier 2016

L'étude

Ce travail rapporte l'identification d'une nouvelle protéine amyloïde chez l'homme, l'**apolipoprotéine C-III**, responsable d'une amylose systémique autosomique dominante avec atteinte rénale prédominante.

Le fil conducteur qui a permis l'identification de ce nouveau gène responsable de cette amylose non étiquetée est parti de l'observation d'un profil lipidique inhabituel chez ces patients en insuffisance rénale majeure associant une baisse des triglycérides (TGs), une chute des lipoprotéines de type VLDLs (lipoprotéines transportant les TGs alimentaires) et une augmentation massive des lipoprotéines HDLs (lipoprotéines permettant d'éliminer le cholestérol excédentaire).

L'hypothèse d'une mutation dans le gène codant l'**apolipoprotéine C-III** dont le rôle bien connu dans la régulation du métabolisme des TGs fut avancée et vérifiée par l'identification d'un nouveau variant, D25V, dans l'apoC-III chez tous les patients de cette famille.



Scanner antérieur et postérieur: le foie est congestionné et des amyloïdes sont présents dans la rate et les reins
© Sophie VALLEIX

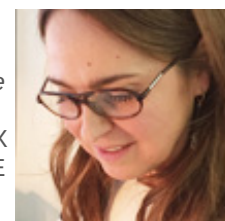
Il restait ensuite à démontrer que ce variant D25V était aussi responsable de l'amylose familiale et que l'association amylose et profil lipidique cardioprotecteur n'était pas fortuite. L'analyse histologique de nombreux tissus pathogènes avec typage des dépôts par plusieurs approches biochimiques (immunohistochimie, immunogold, protéomique), a apporté la preuve formelle que les dépôts amyloïdes étaient constitués de l'apoC-III mutée, démontrant pour la première fois son caractère amyloïde in vivo.

Ainsi, la concordance entre la présence du variant D25V chez les patients atteints d'amylose, couplée à l'identification du variant D25V dans les fibrilles amyloïdes, et la démonstration in vitro que ce variant D25V forme de véritables fibres amyloïdes, ont permis de prouver que le variant D25V de l'apoC-III est à la base d'une nouvelle forme d'amylose héréditaire chez l'Homme.

« L'application de ces connaissances pourrait directement déboucher sur l'utilisation de puissants répresseurs de la transcription du gène de l'apoC-III, tels que les fibrates, comme stratégie thérapeutique permettant de freiner la formation des dépôts amyloïdes. »

Sophie VALLEIX


PU-PH à l'Hôpital Necker-Enfants malades et à l'Institut IMAGINE



Pour conclure, ce nouveau variant, D25V, de l'APOC-III est non seulement le premier variant amyloïde décrit responsable d'une nouvelle forme clinique d'amylose héréditaire, mais également le premier à maintenir une puissante protection cardiovasculaire malgré le contexte défavorable d'insuffisance rénale.

Source

Article

LIEN
 [Article original en anglais](#)

- Titre : *D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile*
- Revue : *Nature Communications* 2016, 21 janvier
- Auteurs : Sophie VALLEIX, Guglielmo VERONA, Noémie JOURDE-CHICHE, Brigitte NEDELEC, P. Patrizia MANGIONE, Frank BRIDOUX, Alain MANGE, Ahmet DOGAN, Jean-Michel GOJON, Marie LHOMME, Carolane DAUTEUILLE, Michèle CHABERT, Riccardo PORCARI, Christopher A. WAUDBY, Annalisa RELINI, Philippa J. TALMUD, Oleg KOVROV, Gunilla OLIVECRONA, Monica STOPPINI, John CHRISTODOULOU, Philip N. HAWKINS, Gilles GRATEAU, Marc DELPECH, Anatol KONTUSH, Julian D. GILLMORE, Athina D. KALOPISSIS & Vittorio BELLOTTI

Contacts

Pr Sophie VALLEIX

Email: @Sophie VALLEIX

Adresse :

- Laboratoire de Génétique Moléculaire, Service de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015
- INSERM_Unité Mixte de Recherche 1163, Institut Imagine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 24 Bd du Montparnasse 75015