



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 14 février 2018

Une mutation cellulaire à l'origine d'anévrismes cérébraux

Grâce à des techniques d'analyse d'ADN innovantes, des chercheurs de l'UNIGE et de l'Université de Toronto ont identifié la cause sous-jacente à des malformations artério-veineuses dans le cerveau, ouvrant la voie à de possibles nouvelles thérapies.

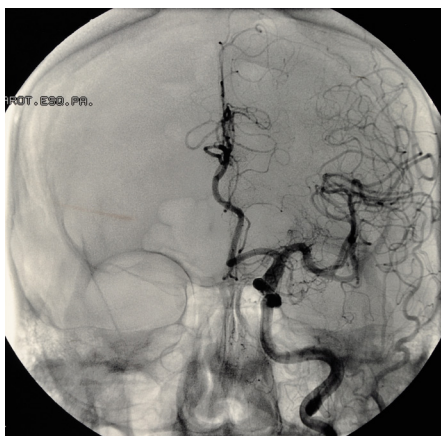
Les malformations artério-veineuses sporadiques du cerveau – un type grave d'anévrisme cérébral – constituent l'une des principales causes d'hémorragie cérébrale chez les jeunes adultes et les enfants. Affectant une quinzaine de personnes sur 100 000, il s'agit d'un développement anormal du système vasculaire cérébral qui peut survenir lors de la vie fœtale. En identifiant son origine – une mutation somatique des cellules endothéliales qui forment la couche interne des vaisseaux sanguins – des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE), en Suisse, et de l'Université de Toronto, au Canada, montrent l'impact que peut avoir une telle mutation et ouvrent des pistes pour améliorer le traitement. Leurs résultats sont à lire dans le *New England Journal of Medicine*.

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAV) sont un ensemble de vaisseaux anormaux du cerveau qui se développent au cours de la vie du fœtus ou dans la petite enfance. Elles se caractérisent par des connexions morphologiquement anormales reliant directement les artères et les veines et par une absence de capillaires, les plus petits vaisseaux sanguins. Lorsque la pression augmente trop, les MAV peuvent se rompre, provoquant alors une hémorragie cérébrale massive et potentiellement mortelle.

Les MAV sont essentiellement de nature sporadique, donc sans prédisposition familiale. «Cela ne signifie pas pour autant qu'il n'y a aucune base génétique», explique Sergey Nikolaev, chercheur en bioinformatique à la Faculté de médecine de l'UNIGE, biologiste à la Consultation génomique des Hôpitaux universitaires de Genève et premier auteur de l'article. «Nous avons donc émis l'hypothèse que ces malformations pourraient être associées à une mutation *de novo* de l'ADN des cellules cérébrales, une mutation absente des cellules germinales, et donc non héréditaire.» Il existe par ailleurs un autre trouble du développement vasculaire qui provoque des lésions similaires – le syndrome de malformation artérioveineuse capillaire – qui est dû à une mutation héréditaire du régulateur du gène KRAS, un gène essentiel à la signalisation cellulaire dans de nombreux tissus. En établissant un parallèle, les scientifiques ont donc décidé de rechercher, chez les patients atteints de MAV, des malformations cérébrales dont les cellules auraient une mutation dans la même voie de signalisation.

Une méthodologie complexe d'analyse d'ADN

Les chercheurs ont prélevé 26 échantillons de patients atteints de MAV à Toronto, puis ont effectué un séquençage de l'exome de l'ADN, à la recherche de mutations somatiques. «Nous avons trouvé chez



certain patients une mutation KRAS habituellement associée à certains types de cancer, comme le mélanome. Cela nous a donné une première idée de l'endroit où chercher», raconte Jason Fish de l'Université de Toronto, coauteur de l'étude. Les scientifiques ont ensuite utilisé une technologie novatrice, appelée «PCR numérique par gouttelettes», qui permet une analyse plus précise des molécules d'ADN. Grâce à elle, ils ont pu identifier des mutations n'affectant qu'une très faible proportion de cellules présentes dans le cerveau, les cellules endothéliales qui forment la couche interne des vaisseaux sanguins. Sur les 72 échantillons prélevés à Toronto (Canada), puis à Kuopio (Finlande), 45 (62 %) se sont révélés positifs à la mutation KRAS.

Un traitement serait-il possible?

KRAS active des voies dans les cellules endothéliales qui peuvent stimuler la croissance vasculaire. En cas de mutation, elle dysrégule l'angiogenèse et le remodelage vasculaire. Lorsque ces voies sont activées, le diamètre du vaisseau augmente; par conséquent, les artères sont mal reliées aux veines, ce qui provoque un anévrisme qui peut se rompre à tout moment. «Nos résultats indiquent une cause très probable de malformations artério-veineuses cérébrales», souligne Ivan Radovanovic, professeur de neurochirurgie à l'Université de Toronto. «Comprendre ce qui en est la cause constitue une avancée significative et ouvre des perspectives permettant d'espérer des traitements plus performants. Parmi différentes options, il est maintenant envisageable de tester des inhibiteurs de KRAS afin d'évaluer leur capacité à réduire la taille de l'anévrisme.»

«Notre étude suggère également un rôle contextuel des mutations somatiques du gène KRAS: les malformations artério-veineuses du cerveau ne sont pas associées au cancer, de même que dans le cas de l'endométriose, où des mutations somatiques activantes de KRAS ont également été observées», conclut Sergey Nikolaev.

contact

Sergey Nikolaev

+33 1 42 11 57 75

Serguei.Nikolaev@unige.ch

DOI: 10.1056/NEJMoa1709449

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch