



Paris, le 3 Avril 2012

Information presse

Nouveau gène impliqué dans les formes précoces de maladie d'Alzheimer

Un nouveau gène impliqué dans les formes précoces de maladie d'Alzheimer a été découvert par l'équipe de recherche de Dominique Campion de l'Unité Inserm 1079 « Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques » à Rouen. Les chercheurs ont montré que dans 5 familles sur 14 de patients atteints, des mutations apparaissaient sur le gène SORL1. Ce gène régule la production d'un peptide impliqué dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude sont publiés dans la revue [Molecular Psychiatry](#) datée du 3 Avril.

Des mutations génétiques précises ont été identifiées comme jouant un rôle dans les formes précoces d'Alzheimer. Toutefois, il existe une sous-population de malades qui ne possède aucune mutation sur ces gènes. Comment des patients, ne possédant pas ces mutations préétablies, peuvent-ils être atteints précocement de la maladie d'Alzheimer ?

Pour répondre à cette question, l'équipe de Dominique Campion et de Didier Hannequin (Unité Inserm 1079 et Centre national de référence malades Alzheimer jeunes, CHU Rouen), a étudié les gènes de 130 familles atteintes de la forme précoce de la maladie d'Alzheimer. Ces familles ont été identifiées par 23 équipes hospitalières françaises dans le cadre du plan « Alzheimer ». Parmi ces familles, 116 portaient des mutations sur les gènes déjà connus. En revanche pour les 14 familles restantes, aucune mutation sur ces gènes n'avait été observée.

L'étude du génome des patients des 14 familles, grâce aux nouvelles techniques de séquençage complet de leur ADN, a permis de mettre en évidence des mutations sur un nouveau gène SORL1. Le gène SORL1 code pour une protéine impliquée dans la production du peptide β -amyloïde. Cette protéine est reconnue pour affecter le fonctionnement des cellules du cerveau (cf encadré).

Deux des mutations identifiées sont responsables d'une sous-expression de SORL1, laquelle a pour conséquence une augmentation de la production du peptide β -amyloïde. « Les mutations observées sur SORL1 semblent contribuer au développement de la maladie précoce d'Alzheimer. Toutefois, il reste à mieux préciser la manière dont sont transmises ces mutations sur le gène SORL1 au sein des familles » précise Dominique Campion.

La maladie d'Alzheimer est l'une des principales causes de dépendance de la personne âgée. Elle résulte d'une dégradation des neurones dans différentes régions du cerveau. Elle

se manifeste par une altération croissante de la mémoire, des fonctions cognitives ainsi que par des troubles du comportement conduisant à une perte progressive d'autonomie.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par le développement dans le cerveau de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques amyloïdes proviennent de l'accumulation extracellulaire d'un peptide, le peptide β amyloïde ($A\beta$), dans des zones particulières du cerveau. Les dégénérescences neurofibrillaires sont des lésions intraneuronales provenant de l'agrégation anormale, sous forme de filaments, d'une protéine appelée protéine Tau.

Sources

High frequency of potentially pathogenic *SORL1* mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease

C. Pottier^{1,2}, D. Hannequin^{1,2}, S. Coutant^{1,2}, A. Rovelet-Lecrux^{1,2}, D. Wallon^{1,2}, S. Rousseau^{1,2}, S. Legallic^{1,2}, C. Paquet³, S. Bombois^{2,4}, J. Pariente⁵, C. Thomas-Anterion⁶, A. Michon^{2,7}, B. Croisile⁸, F. Etcharry-Bouyx⁹, C. Berr¹⁰, J-F. Dartigues¹¹, P. Amouyel¹², H. Dauchel¹³, C. Boutoleau-Bretonnière¹⁴, C. Thauvin¹⁵, T. Frebourg¹, J-C. Lambert¹² et D. Campion^{1,2,16}, PHRC GMAJ collaborators¹⁷

¹Department of Molecular Genetics, Inserm U1079, Institute for Biomedical Research and Innovation, University of Rouen, Rouen, France; ²CNR-MAJ, Rouen University Hospital, Lille University Hospital and Paris Salpêtrière University Hospital, France; ³CMRR Nord, Inserm U839, Lariboisière University Hospital, Paris, France; ⁴EA1046, Lille Nord University Hospital, Lille, France; ⁵Department of Neurology, CMRR and Inserm U825, Purpan University Hospital, Toulouse, France; ⁶Department of Neurology, CMRR, University Hospital Nord, Saint Etienne, France; ⁷CRCICM, IM2A, UMR-S975 AP-HP, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁸Department of Neuropsychology, CMRR, University Hospital, Groupe Hospitalier Est, Bron, France; ⁹Department of Neurology, Angers University Hospital, Angers, France; ¹⁰INSERM U888, Hôpital La Colombière, Montpellier, France; ¹¹INSERM U897, Victor Segalen University, Bordeaux, France; ¹²INSERM U744, Pasteur Institute of Lille, Lille, France; ¹³LITIS, EA 4108, University of Rouen, Rouen, France; ¹⁴Department of Neurology, CMRR, Nantes University Hospital, Nantes, France; ¹⁵Department of Genetics, Dijon University Hospital, Dijon, France and ¹⁶Le Rouvray Hospital, Sotteville les Rouen, France

Molecular Psychiatry, le 03 avril, doi: 10.1038/mp.2012.15

Contact chercheur

Dominique Campion

Co-responsable du Centre national de référence Alzheimer maladies jeunes.

Chercheur au sein de l'Unité Inserm 1079 « Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques »

02 35 14 82 80

dominique.campion@univ-rouen.fr

Contact presse

Laure Mégas

01 44 23 60 09

presse@inserm.fr