



Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

Recherche des facteurs génétiques en cause dans l'hépatopathie associée au déficit en Alpha 1-Antitrypsine.

Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424; Equipe "Biologie vasculaire" : Joly Philippe, Vignaud Hélène, di Martino Julie, Garin Roman, Restier Lioara, Belmalih Abdelouahed

Contexte : Le déficit en Alpha 1-Antitrypsine (1AT) est une maladie génétique qui peut occasionner une cirrhose dès les premières années de vie. Le mutant le plus fréquent associé à la forme la plus sévère de la pathologie est le mutant Z.

Objectif : L'accumulation intracellulaire d'agrégats du mutant Z peut dans certains cas entraîner la mort des hépatocytes induisant ainsi des hépatopathies. Sur la base de résultats récents, il est maintenant évident que des facteurs génétiques sont impliqués dans les dommages hépatiques associés au mutant Z. Toutefois, ces facteurs génétiques restent non élucidés.

Méthodes : Afin d'identifier ces facteurs génétiques, nous avons développé une approche innovante, combinant le séquençage d'exome et un criblage génomique à partir du modèle de levure *S. cerevisiae*, suivie d'une validation fonctionnelle des gènes candidats dans des modèles cellulaires pertinents. Plus précisément, le séquençage d'exome a été réalisé à partir d'ADN de 11 patients issus de 5 fratries/familles avec ou sans HTP (cohorte Polygen du GFHGNP). Le criblage génomique a été réalisé à partir de la banque de knock out composée d'environ 5000 souches levure appelée Euroscarf.

Résultats : Les résultats que nous avons obtenus pour l'instant suggèrent qu'une altération de la voie de signalisation émanant du Réticulum Endoplasmique (RE) appelée ERAD (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation) associée à d'autres maladies génétiques du foie tel que l'hémochromatose, pourraient être responsables des dommages hépatiques associés au déficit en 1AT. La pertinence des gènes candidats mis en évidence par notre « pipeline expérimental » est actuellement en cours de validation fonctionnelle au moyen de différents modèles cellulaires.

Conclusion : L'identification des facteurs génétiques impliqués dans les formes de déficit en 1AT avec hépatopathie pourrait identifier une population à risque et permettrait de leur proposer une surveillance adaptée sachant qu'à ce jour aucun traitement médical efficace n'est disponible pour ces patients.