

UNE RECHERCHE
SUBSIDÉE PAR LE FONDS

Accident vasculaire cérébral et anévrisme de l'aorte : le rôle de deux gènes

| par Dr. Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Dorien Scheppers et Marije Meuwissen, chercheuses à l'Université d'Anvers, étudient actuellement le rôle des mutations d'un collagène dans la genèse d'anévrismes intracrâniens et de l'aorte thoracique. Cette recherche s'effectue sur des poissons-zèbres dont l'anatomie vasculaire et les mécanismes moléculaires à l'origine du développement vasculaire comportent beaucoup de similitudes avec ceux de l'homme.

Les anévrismes intracrâniens sont des dilatations artérielles causées par un affaiblissement de la paroi endothéliale. Au-delà de la trentaine, leur prévalence se situe entre 2 et 6%. Heureusement chez la plupart des individus ces lésions restent asymptomatiques mais, dans 2% des cas survient une rupture d'anévrisme avec hémorragie sous-arachnoïdienne¹, fatale dans 30% des cas. Les facteurs de risque de cette pathologie sont l'hypertension artérielle, l'abus d'alcool et les traumatismes neurologiques. Une prédisposition familiale est aussi un facteur de risque important pour le développement d'anévrismes intracrâniens, ce qui confirme l'importance d'éléments génétiques. Des variants pathogènes de gènes codant le collagène ont été découverts dans quelques cas, mais une investigation systématique n'a pas encore été réalisée.

Les anévrismes avec dissection de l'aorte thoracique sont une autre forme de cette pathologie, avec un risque de

rupture soudaine et de mortalité pouvant atteindre les 50%. Jusqu'à présent plus de 37 gènes ont été associés au développement de ces anévrismes, dont quatre appartiennent à la famille des collagènes.

Collagènes

Les membranes basales sont des structures matricielles extracellulaires spécialisées de cellules épi- et endothéliales qui soutiennent les cellules musculaires et nerveuses. Les collagènes de type IV, codés par trois paires de gènes, sont des composants importants de ces membranes basales. Parmi celles-ci les gènes COL4A1 et COL4A2 sont les plus importants car ils se retrouvent dans toutes les membranes basales.

Des mutations de COL4A1 et de COL4A2 ont déjà été décrites comme causes génétiques de porencéphalie héréditaire, une malformation cérébrale peu fréquente, caractérisée par une cavité ou un kyste intracérébral, et qui fait souvent suite à une hémorragie intracérébrale précoce. Mais on constate que le

¹ Espace entre les couches interne et moyenne des méninges, les membranes qui recouvrent le cerveau

Les variants des gènes COL4A2 et COL4A1 seraient à la base du développement d'anévrismes intracrâniens et thoraciques.



nombre d'affections cliniques liées à ces anomalies génétiques est en augmentation. Ces pathologies concernent plusieurs systèmes et ont une expression et pénétrance variables. Leurs phénotypes comportent autant d'affections ophtalmologiques que neurologiques et néphrologiques, ainsi que l'hypertension pulmonaire, des troubles du rythme cardiaque et des myopathies.

Des variantes du COL4A1 ont été identifiées en cas d'anévrismes thoraciques du syndrome de Marfan. Selon certaines recherches, des mutations pathogènes des deux gènes seraient à la base du développement d'anévrismes intracrâniens et thoraciques.

Poissons-zèbres

Depuis quelques années le poisson-zèbre attire l'attention des chercheurs en tant que modèle animal vertébré important pour l'étude du développement du système vasculaire et ce, en raison de la grande similitude entre anatomies et mécanismes moléculaires du développement du système vasculaire du poisson-zèbre et de l'homme. C'est la raison pour laquelle les poissons-zèbres constituent un modèle efficace pour l'étude de pathologies cérébrovasculaires et pour les affections liées à la membrane basale. Les embryons des poissons-zèbres se forment extérieurement, ce qui les rend accessibles aux manipulations et à l'imagerie. Etant translucides durant leurs premiers jours, ces animaux se prêtent aisément à l'imagerie optique fluorescente du développement des vaisseaux sanguins.

But de l'étude

On examine les gènes COL4A1 et COL4A2 lors du diagnostic chez les patients atteints d'anévrismes intracrâniens et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, chez des bébés et des enfants souffrant d'hémorragies intracrâniennes et de porencéphalie, ainsi que chez des patients atteints d'anévrismes thoraciques. Dans ce dernier groupe les variants de COL4A1 et de COL4A2 ne semblent pas être une cause importante de l'affection, mais ils peuvent influencer la gravité de la maladie. Lors de l'examen diagnostique du COL4A1 et du COL4A2 on détecte régulièrement des variants de signification inconnue (VUS ou *variants of unknown significance*). Le mécanisme des variants pathogènes menant à la maladie clinique n'est

d'ailleurs pas encore complètement élucidé. Selon les données actuelles il semble que le poisson-zèbre soit un modèle prometteur pour l'étude des effets des variants de COL4A1 et COL4A2.

Le modèle du poisson-zèbre qui a été développé récemment présente plusieurs applications potentielles. Tout d'abord il permet l'étude des variants COL4A1/2 dont la signification reste incertaine (VUS). Cela influence directement le traitement du patient, car il permet un meilleur dépistage et une analyse du risque encouru par les membres de la famille.

Le test fonctionnel ensuite permet une étude plus approfondie de l'éventuelle influence phénotypique des variants COL4A1/2 sur les anévrismes thoraciques. Enfin, le modèle peut mener à d'autres études sur les mécanismes pathogènes liés à d'autres mutations de COL4A1/2. Cela pourrait contribuer à l'élaboration de stratégies thérapeutiques dans le futur.

Plusieurs années d'étude

Lors de son doctorat, le dr. Marije Meuwissen a déjà fait de la recherche sur les hémorragies cérébrales menant à la porencéphalie chez les nouveaux-nés. Cette étude lui a permis d'étendre le phénotype des variants COL4A1. En 2012 elle était la première à décrire des variants COL4A2 associées à la porencéphalie. Déjà à ce moment-là le rapport avec les anévrismes cérébraux était frappant. Depuis le début de sa carrière en tant que généticienne clinique à l'UZA, elle poursuit sa recherche scientifique sur les causes génétiques des affections vasculaires cérébrales chez les enfants et les adultes. En 2021 elle a débuté sa recherche des variants COL4A1/2 sur les modèles de poissons-zèbres. Vu la complexité de cette pathologie et de son mécanisme sous-jacent il est prévu que la recherche dans ce domaine prenne encore quelques années mais les premiers modèles de poissons-zèbres seront élaborés fin 2022.

Cette recherche scientifique est soutenue financièrement par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. ■

Dr Marije Meuwissen et
Dr Dorien Schepers



Deux chercheuses supermotivées

| par Dr. Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Le Dr Marije Meuwissen reçoit à sa consultation de génétique des patients dont les pathologies se réfèrent à sa recherche sur les affections vasculaires. Elle est responsable des examens génétiques tant au niveau diagnostique que scientifique, ce qui lui permet de faire le lien entre les résultats de sa recherche et son activité clinique. Le Dr Dorien Schepers fait appel à des modèles de poissons-zèbres pour ses travaux de recherche postdoctorale sur les affections cardiovasculaires telles que les anévrismes et les arythmies. Les deux chercheuses supervisent ensemble un doctorant et élaborent une méthode pour l'étude de la pathogénie des variants COL4A1/2.

OBJECTIF CŒUR Quelle motivation vous pousse à vous consacrer à la recherche scientifique ?

→ **D. Schepers.** Durant mes études de biochimie à l'Université d'Anvers, j'étais fascinée par l'ADN. Je m'étonne chaque jour qu'un changement minuscule dans l'ADN puisse avoir de telles conséquences cliniques. Mais ce qui me motive le plus, c'est que ma recherche permette d'aider des patients. Même s'il n'y a pas directement de traitement à proposer, connaître enfin la cause de leur maladie est souvent un grand soulagement pour les personnes atteintes d'affection héréditaire. Ma recherche étant fondamentale, la route vers une approche thérapeutique est souvent très longue, mais cette recherche fondamentale en forme la base. Et elle est d'autant plus essentielle que d'autres scientifiques en profiteront pour aller de l'avant.

→ **M. Meuwissen.** Pendant mes études de médecine, j'étais déjà fascinée par la génétique et il m'a paru évident de choisir cette spécialisation. En tant que

généticienne clinique, je cherche toujours à expliquer un retard dans le développement d'un patient ou une affection cérébrale congénitale. Grâce aux techniques d'investigation génétique actuelles il est de plus en plus aisé de trouver une explication. L'importance clinique pour le patient et sa famille est indéniable, parce qu'une explication est donnée, mais aussi parce que cela permet de proposer des tests ciblés aux membres de la famille ou encore d'évaluer les risques d'une grossesse ultérieure. En tant que scientifique, ce qui m'intéresse ensuite c'est le mécanisme sous-jacent de la maladie, c'est-à-dire comment une variante génétique mène finalement au tableau clinique. Il s'agit d'une énigme intéressante et complexe qu'il est stimulant d'essayer de déchiffrer avec d'autres collaborateurs afin de progresser pas à pas. Ce n'est que lorsque nous comprenons le mécanisme de la maladie que nous pouvons chercher un éventuel traitement. C'est une grande satisfaction pour moi, en tant que médecin-chercheur, d'essayer de contribuer à ce processus.

“ Ce n’est que lorsque nous comprenons la maladie que nous pouvons chercher un traitement. „

O.C. Quels sont vos projets d’avenir?

→ D. Schepers. Depuis quelques années, la recherche de modifications génétiques est devenue relativement facile. Cependant toutes les variantes génétiques ne provoquent pas nécessairement une maladie ou une affection héréditaire. Le défi consiste aujourd’hui à distinguer les variantes pathogènes de celles qui ne le sont pas. C’est la raison pour laquelle j’introduis ces variantes génétiques dans l’ADN des poissons-zèbres par l’entremise de manipulations génétiques telles que le CRISPR/Cas9. Le poisson zèbre est translucide pendant les premiers jours de sa vie, ce qui nous permet de voir exactement ce qui se passe dans son corps sans avoir à effectuer des opérations compliquées. A l’avenir, j’espère créer un groupe de recherche qui étudiera, chez le poisson-zèbre, les variantes génétiques potentiellement pathogènes pour plusieurs affections héréditaires. J’espère ainsi pouvoir encore mieux aider les patients.

→ M. Meuwissen. Je voudrais contribuer davantage à l’identification de nouvelles causes génétiques de maladies vasculaires cérébrales et approfondir l’étude des mécanismes pathogènes impliqués. Je fais également des recherches sur les causes génétiques de la *parésie cérébrale*¹. Il n’y a pas si longtemps on pensait que l’infirmité motrice cérébrale était principalement due à un manque d’oxygène à la naissance. Il semble néanmoins que ce ne serait le cas que pour un nombre assez restreint de patients tandis que les techniques actuelles démontrent de plus en plus souvent des causes génétiques. Je mène également des recherches sur les causes génétiques des malformations corticales, des troubles spécifiques du développement du cerveau. Enfin, comme on ne fait jamais de recherche scientifique seul, j’espère maintenir et développer davantage de collaborations fructueuses.

O.C. Reste-t-il encore du temps pour des activités annexes ?

→ D. Schepers. Mon violon d’Ingres c’est la danse! La danse jazz, le ballet classique, la danse moderne et le hip-hop sont un véritable exutoire. Avec deux enfants en bas âge à la maison, il ne reste plus beaucoup de temps pour la danse ces temps-ci, mais elle reste, à côté de la science, ma deuxième passion. J’aime aussi m’impliquer dans la communication scientifique. Je pense qu’il est important qu’en tant que chercheurs, nous nous débarrassions du cliché du scientifique qui fait ses recherches tout seul dans sa tour d’ivoire et ne tolère aucune ingérence. C’est pourquoi il est important que les scientifiques présentent leurs recherches au public d’une manière claire et attrayante.

→ M. Meuwissen. Depuis mon plus jeune âge j’ai un faible pour la musique. Enfant et adolescente je jouais de la clarinette et je participais comme soliste à des concours régionaux et nationaux. J’ai envisagé d’entrer au conservatoire, mais j’ai finalement choisi la médecine. J’ai arrêté de jouer pendant ma spécialisation médicale, puis j’ai recommencé en 2017. Aujourd’hui je joue à nouveau de la clarinette dans un orchestre et j’ai fondé, avec quelques musiciens de l’orchestre, un ensemble de clarinettes appelé *Fermata*. La musique est une excellente façon de se relaxer et de laisser vagabonder ses pensées... ■

¹ trouble généralement spasmodique du système nerveux et musculaire apparaissant chez les enfants.