

Màj 09/06/2022

UE 2.1. Concepts récents en Biologie Santé

6 ECTS

UE mutualisée entre les parcours :

- 'Cellular, Integrative and Translational Neurosciences'
- 'Diabetes and cardiovascular diseases'
- Oncologie fondamentale et clinique, vers une médecine de précision
- Immunité, Inflammation et Infection

EC11 : Glycopathologies, des maladies génétiques rares aux maladies acquises liées aux sucres

 Contact : francois.foulquier@univ-lille.fr


Cette photographie représente un enfant atteint d'une maladie génétique rare affectant la biosynthèse des sucres complexes associés aux protéines. Son phénotype clinique est extrêmement sévère et résulte de la présence de structures glycaniques anormales au niveau de ses protéines¹. Son cas n'est pas isolé et à l'heure actuelle plus d'une centaine de maladies génétiques rares liées à des troubles de la glycosylation ont été identifiées. Ces glycopathologies couvrent un spectre clinique époustouflant (désordres neurologiques, immunitaires, osseux) et impactent presque tous les systèmes organiques (foie, muscle, peau, cerveau...)^{2,3}.

De façon surprenante, le nombre de pathologies acquises (maladies neurodégénératives, cancer) où la glycosylation est affectée est également en pleine expansion. Les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique sont des troubles progressifs accompagnant la perte de neurones et de synapses. De nombreuses similitudes entre ces maladies incurables ont été trouvées⁴. Il a en effet été suggéré que le remodelage enzymatique des glycanes extracellulaires pourrait atténuer la pathologie de la maladie d'Alzheimer^{5,6}. Ces résultats indiquent que les aberrations dans les structures des glycanes sont des biomarqueurs potentiels et des cibles de la prévention des maladies. Malgré l'importance de la glycosylation, les fonctions de ces molécules glucidiques dans l'étiologie des maladies neurodégénératives restent largement indéterminées. De singulières, ces déficiences de glycosylation sont devenues fréquentes et ce grâce aux progrès de la génétique et notamment le séquençage de nouvelle génération (séquençage d'exomes et du génome). De telles approches ont clairement permis la découverte de nombreux troubles de la glycosylation dans des voies biochimiques uniques et multiples. La compréhension fine de certains mécanismes pathologiques a permis la découverte d'offrir un traitement à certains patients.

L'objectif de cette JT est de sensibiliser le public à ces pathologies génétiques rare méconnues/acquises liées à des dysfonctionnements des processus de glycosylation. Nous aborderons avec des cas précis, la clinique de ces patients, les mécanismes fondamentaux déficients, les méthodes diagnostiques utilisées pour identifier ces pathologies, l'aspect génétique ainsi que les traitements actuels proposés pour soulager les patients.

Organisation de la journée thématique

1. Introduction à l'extrême variabilité du phénotype clinique des patients. *Jaak Jaeken, Université de Leuven, découvreur du premier patient atteint de déficit de glycosylation.*
2. Bases du métabolisme de la glycosylation : organisation moléculaire des acteurs (enzymes, transporteurs) ; importance de la compartimentation cellulaire, du trafic vésiculaire et de la régulation de l'homéostasie golgienne.
3. Maladies neurodégénératives et déficiences de glycosylation.
4. Etat de l'art sur le diagnostic des glycopathologies.
5. Thérapies proposées aux patients.

Présentation et animation d'articles/cours par les étudiants. Conférencier invité sur le thème de la journée.

Etant donnée l'intervention d'experts internationaux, cette journée se fera en Anglais.

Références

1. Péanne R., de Lonlay P., Foulquier F. et al. (2018) Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet.* **61**, 643–663
2. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S. et al. (2018) The challenge of CDG diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 10.1016/j.ymgme.2018.11.003
3. Ferreira C.R., Altassan R., Marques-Da-Silva D. et al. (2018) Recognizable phenotypes in CDG. *J. Inherit. Metab. Dis.* **41**, 541–553
4. Nishitsuji K., and Uchimura K. (2017) Sulfated glycosaminoglycans in protein aggregation diseases. *Glycoconj. J.* **34**, 453–466
5. Zhang Z., Takeda-Uchimura Y., Foyez T. et al. (2017) Deficiency of a sulfotransferase for sialic acid-modified glycans mitigates Alzheimer's pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114**, E2947–E2954
6. Rauch J.N., Chen J.J., Sorum A. W. et al. (2018) Tau internalization is regulated by 6-O sulfation on heparan sulfate proteoglycans (HSPGs). *Sci Rep.* **8**, 6382

Màj 09/06/2022

Equipe pédagogique : François Foulquier, Kenji Uchimura