

Avoir le cœur à gauche ou à droite, c'est (aussi) une affaire de gènes !

Ce serait manquer de cœur que de rester insensible à la force métaphorique de cette découverte...et aux espoirs qu'elle porte. En effet, l'absence de positionnement du cœur à gauche au début de la vie fœtale peut être lié à une anomalie du gène *Mmp21*, tout récemment identifié par l'équipe du Pr Jeanne Amiel dans le laboratoire d'Embryologie et de génétique des malformations humaines du Pr Stanislas Lyonnet à *Imagine*... Une avancée qui permettra dans certains cas de rendre un diagnostic plus rapidement et d'apporter un meilleur conseil génétique aux familles concernées par l'hétérotaxie et les malformations cardiaques associées.

Le développement du cœur à gauche est le premier événement qui brise la symétrie droite-gauche dans l'organisation embryonnaire. Il arrive que le cœur et d'autres organes du thorax et de l'abdomen ne soient pas placés correctement. On parle alors d'hétérotaxie (*hetero* signifiant « autre » et *taxis*, « ordre »). Les organes peuvent être organisés de manière diamétralement inversée au schéma normal (*situs solitus*) : cette transposition viscérale (*situs inversus*) n'entame normalement pas la qualité ni l'espérance de vie. Entre les deux extrêmes, le placement aléatoire des organes (*situs ambiguus*) entraîne des complications, telles que des malformations cardiaques qui peuvent conditionner le pronostic vital à la naissance.

L'hétérotaxie touche 1/10 000 naissances et est responsable de 3% des malformations cardiaques congénitales.

MMP21, gène clé de la latéralité

Les chercheurs tentaient d'identifier le gène responsable d'une malformation cardiaque associée à d'autres défauts de latéralité (hétérotaxie) par l'étude de deux familles avec plusieurs enfants atteints lorsqu'ils ont formulé l'hypothèse de la responsabilité de *Mmp21* (matrix metallopeptidase 21) dans l'asymétrie gauche-droite. En effet, le séquençage de l'ADN de ces familles a révélé des mutations dans le gène *Mmp21*. En se penchant sur les travaux en cours dans d'autres structures de recherche, l'équipe s'est aperçue de la parfaite correspondance entre les malformations de ces patients et ceux de souris dont le gène *Mmp21* avait été inactivé dans l'équipe de Cecilia W. Lo, à l'Université de Pittsburgh aux Etats-Unis.

Cela a encouragé les chercheurs à identifier et caractériser des anomalies de ce gène dans une grande cohorte de patients présentant malformations cardiaques complexes et hétérotaxie. Cette cohorte a pu être étudiée grâce au concours du Dr Patrice Bouvagnet du Laboratoire de Cardiogénétique de Lyon, du Pr Bonnet et du Dr Bajolle du centre de référence « Malformations cardiaques congénitales complexes » au sein de l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

Résultat : sept familles de cette cohorte ayant une hétérotaxie présentaient des variations dans le gène *Mmp21*, démontrant que **5.9% des cas d'hétérotaxie non syndromique sont dus à un défaut du gène *Mmp21***. Grâce à des études chez la souris et le poisson-zèbre, les chercheurs ont pu confirmer le rôle très spécifique de *Mmp21* dans l'établissement de l'asymétrie gauche-droite.

« Nous menons ces recherches depuis février 2014. C'est un projet très collaboratif. Nous avons eu de la chance que plusieurs confrères aient fait des avancées importantes en même temps sur ce sujet, ce qui nous a permis d'accélérer la compréhension du mécanisme » souligne Chris Gordon, post-doctorant d'origine australienne, travaillant depuis 5 ans au sein du laboratoire d'Imagine.

Quels espoirs pour les patients et leur famille ?

Comprendre ce mécanisme est intéressant à plusieurs égards :

- Le gène **Mmp21** pourra être intégré à des panels de gènes connus et ainsi accélérer le rendu de diagnostic pour certaines malformations dans un contexte d'hétérotaxie, notamment malformations cardiaques.
- La connaissance approfondie de **Mmp21** permettra d'apporter un meilleur conseil génétique aux familles.

Quelles perspectives de développement ?

Les liens entre les cils motiles, dont le mouvement normal au stade embryonnaire entraîne le placement du cœur à gauche, et le gène *MMP21*, ne sont pas encore élucidés. Les chercheurs ne savent pas encore précisément dans quelle voie de signalisation *MMP21* est impliqué. C'est la prochaine grande question à étudier. Ce sera un défi scientifique et technologique, car ce gène n'est exprimé que dans un nombre limité de cellules à un stade embryonnaire très précis.

Le Dr Anne Guimier, pédiatre et généticienne en thèse de sciences au sein du laboratoire, a reçu le « Young Investigator Award » lors du congrès 2015 de la prestigieuse European Society of Human Genetics pour la présentation de ces travaux.

Cette découverte fait l'objet d'une publication dans *Nature Genetics* : "[MMP21 is mutated in human heterotaxy and is required for normal left-right asymmetry in vertebrates](#)".

Institut Imagine

Premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut Imagine a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 850 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à Imagine d'accélérer les découvertes et leurs applications au bénéfice des malades.

Les quelque 9000 maladies génétiques recensées touchent 35 millions de patients en Europe, dont 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. 90 % des maladies génétiques n'ont pas encore de traitement curatif. Face à cette problématique majeure de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir. www.institutimagine.org

Sur le laboratoire d'Embryologie et de génétique des malformations humaines dirigé par le Pr Lyonnet : <http://www.institutimagine.org/en/research/23-research-labs/106-embryology-and-genetics-of-human-malformation.html>

Contacts médias :

Béatrice Parrinello-Froment, beatriceparrinello@bpfconseil.com, 06 63 72 16 06

Pauline Rodrigue-Moriconi, pauline.rodrigue@institutimagine.org, 06 77 23 71 19