

Paris, le 27 juin 2023

## Information presse

### Troubles du neurodéveloppement chez l'enfant : un nouveau gène mis en cause

**Face aux troubles neurodéveloppementaux infantiles, comment sortir de l'impasse thérapeutique ? La réponse pourrait bien se trouver dans les gènes du protéasome, une machinerie intracellulaire responsable de l'élimination des protéines défectueuses de la cellule. Une équipe de recherche de l'Inserm, du CNRS, de Nantes Université et du CHU de Nantes, au sein de l'Institut du thorax et en collaboration avec des équipes internationales, a étudié le génome de 23 enfants atteints de troubles du neurodéveloppement. Elle a ainsi mis en évidence quinze mutations du gène *PSMC3* du protéasome susceptibles d'être impliquées dans leur maladie. Ces travaux, parus dans *Science Translational Medicine*, ouvrent de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre ces maladies et identifier des traitements.**

L'origine d'un trouble du neurodéveloppement chez l'enfant demeure encore aujourd'hui difficile à identifier et les patients et leur famille sont souvent confrontés à plusieurs années d'errance diagnostique.

Une équipe de recherche de l'Institut du thorax (Inserm/CNRS/Nantes Université/CHU de Nantes), menée par Stéphane Bézieau, chef du service de génétique médicale du CHU de Nantes, travaille depuis plusieurs années sur la génétique des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant. Ses travaux ont notamment mené à identifier le rôle d'un gène appelé *PSMD12* dans une maladie neurodéveloppementale infantile. Ce gène s'exprime dans un grand complexe de protéines situé dans les cellules et baptisé protéasome.

Le protéasome fonctionne comme une sorte d'« éboueur » au sein de la cellule. En permettant l'élimination des protéines défectueuses qu'elle contient, il joue un rôle déterminant dans un grand nombre de processus cellulaires. Les altérations qui peuvent apparaître sur certains des gènes le constituant sont susceptibles d'impacter sa capacité à dégrader les protéines défectueuses. Leur accumulation a pour conséquence l'apparition de pathologies très variées.

Dans de nouveaux travaux<sup>1</sup>, en collaboration avec des équipes internationales, l'équipe de recherche a continué à explorer les liens entre mutations des gènes du protéasome et maladies du neurodéveloppement. Elle s'est cette fois plus spécifiquement intéressée au gène *PSMC3* du protéasome et à son implication dans les troubles neurodéveloppementaux de 23 jeunes patients européens, américains et australiens, atteints de symptômes neurologiques (retard de langage, déficience intellectuelle ou problèmes comportementaux) fréquemment associés à des anomalies du visage et à des malformations du squelette, du cœur et d'autres organes.

Grâce au séquençage complet du génome de ces patients, les chercheuses et chercheurs ont ainsi mis en évidence quinze mutations du gène *PSMC3* susceptibles d'expliquer l'origine des symptômes.

---

<sup>1</sup>Ces travaux sont soutenus financièrement par l'Agence nationale de la recherche (ANR), l'Union européenne (European Joint Programme on Rare Diseases) et la compagnie d'assurance AXA.

« Il est rapidement apparu que les cellules de patients porteuses d'un gène PSMC3 défaillant se retrouvaient littéralement surchargées de protéines inutiles et toxiques pour elles », explique Frédéric Ebstein, chercheur Inserm et premier auteur de l'étude. Il compare ce phénomène à celui observé dans certaines maladies neurodégénératives liées à l'âge, telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson.

« La découverte de l'implication d'un second gène dans les troubles du neurodéveloppement infantile apporte un éclairage inédit sur ce groupe de maladies rares encore inconnu il y a peu, précise le chercheur Sébastien Küry, ingénieur au CHU de Nantes, qui a co-signé ces travaux. Ce travail, associé à la découverte récente par l'équipe d'autres gènes impliqués [mais encore non publiés à ce jour, ndlr.], ouvre des perspectives majeures dans la compréhension de ce groupe de maladies neurodéveloppementales ainsi que des perspectives de traitement », conclut-il.

## Sources

### **PSMC3 proteasome subunit variants are associated with neurodevelopmental delay and type I interferon production**

Frédéric Ebstein<sup>1 †</sup>, Sébastien Küry<sup>2,3 †</sup>, Victoria Most<sup>4</sup>, Cory Rosenfelt<sup>5</sup>, Marie-Pier Scott-Boyer<sup>6</sup>, Geeske M. van Woerden<sup>7,8,9</sup>, Thomas Besnard<sup>2,3</sup>, Jonas Johannes Papendorf<sup>1</sup>, Maja Studencka-Turski<sup>1</sup>, Tianyun Wang<sup>10,11,12</sup>, Tzung-Chien Hsieh<sup>13</sup>, Richard Golnik<sup>14</sup>, Dustin Baldrige<sup>15</sup>, Cara Forster<sup>16</sup>, Charlotte de Konink<sup>7,8</sup>, Selina M.W. Teurlings<sup>7,8</sup>, Virginie Vignard<sup>2,3</sup>, Richard H. van Jaarsveld<sup>17</sup>, Lesley Ades<sup>18,19</sup>, Benjamin Cogné<sup>2,3</sup>, Cyril Mignot<sup>20,21</sup>, Wallid Deb<sup>2,3</sup>, Marjolijn C.J. Jongmans<sup>17,22</sup>, F. Sessions Cole<sup>15</sup>, Marie-José H. van den Boogaard<sup>17</sup>, Jennifer A. Wambach<sup>15</sup>, Daniel J. Wegner<sup>15</sup>, Sandra Yang<sup>16</sup>, Vickie Hannig<sup>23</sup>, Jennifer Ann Brault<sup>23</sup>, Neda Zadeh<sup>24</sup>, Bruce Bennetts<sup>19,25</sup>, Boris Keren<sup>26</sup>, Anne-Claire Gélinau<sup>26</sup>, Zöe Powis<sup>27</sup>, Meghan Towne<sup>27</sup>, Kristine Bachman<sup>28</sup>, Andrea Seeley<sup>28</sup>, Anita E. Beck<sup>29</sup>, Jennifer Morrison<sup>30</sup>, Rachel Westman<sup>31</sup>, Kelly Averill<sup>32</sup>, Theresa Brunet<sup>33,34</sup>, Judith Haasters<sup>35</sup>, Melissa T. Carter<sup>36,37</sup>, Matthew Osmond<sup>36</sup>, Patricia G. Wheeler<sup>30</sup>, Francesca Forzano<sup>38,39</sup>, Shehla Mohammed<sup>38,39</sup>, Yannis Trakadis<sup>40</sup>, Andrea Accogli<sup>40</sup>, Rachel Harrison<sup>38,41</sup>, Yiran Guo<sup>42,43</sup>, Hakon Hakonarson<sup>42</sup>, Sophie Rondeau<sup>44</sup>, Geneviève Baujat<sup>44</sup>, Giulia Barcia<sup>44</sup>, René Günther Feichtinger<sup>45</sup>, Johannes Adalbert Mayr<sup>45</sup>, Martin Preisel<sup>45</sup>, Frédéric Laumonier<sup>46,47</sup>, Tilmann Kallinich<sup>48,49</sup>, Alexej Knaus<sup>13</sup>, Bertrand Isidor<sup>2,3</sup>, Peter Krawitz<sup>13</sup>, Uwe Völker<sup>50</sup>, Elke Hammer<sup>50</sup>, Arnaud Droit<sup>6</sup>, Evan E. Eichler<sup>10,51</sup>, Ype Elgersma<sup>8,9</sup>, Peter W. Hildebrand<sup>4,52,53</sup>, François Bolduc<sup>5,54,55 ‡</sup>, Elke Krüger<sup>1 \* †</sup>, Stéphane Bézieau<sup>2,3\* †</sup>

1 Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie (IMBM), Universitätsmedizin Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Germany.

2 Nantes Université, CHU Nantes, Service de Génétique Médicale, 44000 Nantes, France.

3 Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, Inserm, l'institut du thorax, 44000 Nantes, France.

4 Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Härtelstr. 16-18, 04107 Leipzig, Germany.

5 Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 1C9, Canada.

6 Research Center of Quebec CHU-Université Laval, Québec, QC PQ G1E6W2, Canada.

7 Department of Neuroscience, Erasmus University Medical Center, 3015 CN, Rotterdam, Netherlands. 8 ENCORE Expertise Center for Neurodevelopmental Disorders, Erasmus University Medical Center, 3015 CN, Rotterdam, Netherlands.

9 Department of Clinical Genetics, Erasmus University Medical Center, 3015 CN, Rotterdam, Netherlands.

10 Department of Genome Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA 98195, USA.

11 Department of Medical Genetics, Center for Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China.

12 Neuroscience Research Institute, Peking University; Key Laboratory for Neuroscience, Ministry of Education of China & National Health Commission of China, Beijing 100191, China.

13 Institute for Genomic Statistics and Bioinformatics, University Hospital Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 53127 Bonn, Germany.

14 Klinik für Pädiatrie I, Universitätsklinikum Halle (Saale), 06120 Halle (Saale), Germany.

15 Edward Mallinckrodt Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63130-4899, USA.

16 GeneDx, 207 Perry Parkway, Gaithersburg, MD 20877, USA.

17 Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, 3508 AB, Utrecht, Netherlands.

18 Department of Clinical Genetics, Children's Hospital at Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Australia.

19 Disciplines of Genomic Medicine & Child and Adolescent Health, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW 2145, Australia.

20 APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Centre de Référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, GRC UPMC Déficience Intellectuelle et Autisme, 75013 Paris, France. 21 Sorbonne Universités, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, 75013, Paris, France.

22 Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, 3584 CS Utrecht, Netherlands.

23 Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN 37232, USA.

24 Genetics Center and Division of Medical Genetics, Children's Hospital of Orange County, Orange, CA 92868, USA.

25 Sydney Genome Diagnostics, Western Sydney Genetics Program, Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, 2145, Australia.

26 Département de Génétique, Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75013 Paris, France.

27 Department of Clinical Research, Ambry Genetics, Aliso Viejo, CA 92656, USA.

28 Genomic Medicine Institute, Geisinger, Danville, PA 17822, USA.

29 Department of Pediatrics, Division of Genetic Medicine, University of Washington and Seattle Children's Hospital, Seattle, WA 98195-6320, USA.

30 Division of Genetics, Arnold Palmer Hospital for Children, Orlando Health, Orlando, FL 32806, USA. 31 Division of Genetics, St. Luke's Clinic, Boise, ID 83712, USA.

32 Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, UT Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229, USA.

33 Institute of Human Genetics, Technical University of Munich, School of Medicine, 81675 Munich, Germany.

34 Institute of Neurogenomics (ING), Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, 85764 Neuherberg, Germany.

35 Klinikum der Universität München, Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum, 80337 Munich, Germany.

36 Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, ON K1H 8L1, Canada.

37 Department of Genetics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, ON K1H 8L1, Canada.

38 Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge CB10 1SA, UK.

39 Clinical Genetics Department, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT, UK. 40 Division of Medical Genetics, McGill University Health Centre, Montreal, QC H4A 3J1, Canada.

41 Department of Clinical Genetics, Nottingham University Hospitals NHS Trust, City Hospital Campus, the Gables, Gate 3, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK.

42 Center for Applied Genomics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA.

43 Center for Data Driven Discovery in Biomedicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19146, USA.

44 Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France.

45 University Children's Hospital, Salzburger Landeskliniken (SALK) and Paracelsus Medical University (PMU), 5020 Salzburg, Austria.

46 UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37032 Tours, France.

47 Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 37032 Tours, France.

48 Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany.

49 Deutsches Rheumaforschungszentrum, an institute of the Leibniz Association, Berlin and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany.

50 Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung, Abteilung für Funktionelle Genomforschung, 17487 Greifswald, Germany.

51 Howard Hughes Medical Institute, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA.

52 Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Medical Physics and Biophysics, Berlin, Germany.

53 Berlin Institute of Health, 10178 Berlin, Germany.

54 Neuroscience and Mental Health Institute, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2E1, Canada. 55 Department of Medical Genetics, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2H7, Canada.

\*Corresponding author.

†The authors equally contributed to this work.

‡The authors equally contributed to this work.

### ***Science Translational Medicine :***

<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abo3189>

### **Contacts chercheurs**

#### **Frédéric Ebstein**

Chercheur Inserm

UMR Inserm 1087/CNRS 6291 Institut du thorax, équipe Génétique humaine

[frederic.ebstein@univ-nantes.fr](mailto:frederic.ebstein@univ-nantes.fr)

#### **Stéphane Bezieau**

UMR Inserm 1087/CNRS 6291, Institut du thorax, équipe Génétique humaine

[stephane.bezieau@chu-nantes.fr](mailto:stephane.bezieau@chu-nantes.fr)

#### **Sébastien Küry**

UMR Inserm 1087/CNRS 6291, Institut du thorax, équipe Génétique humaine

[sebastien.kury@chu-nantes.fr](mailto:sebastien.kury@chu-nantes.fr)

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)