



MUSÉUM  
NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE



Paris, le 27 novembre 2017

## Information presse

### Un champignon comestible prometteur pour la lutte contre des maladies génétiques humaines

Un banal champignon pourrait-il aider à combattre certaines maladies génétiques ? Si surprenante soit-elle, c'est bien la découverte que viennent de faire des chercheurs français de l'Inserm, du Muséum national d'Histoire naturelle, du CNRS, de l'Université de Lille et de l'Institut Pasteur de Lille<sup>1</sup>. En passant au crible de nombreux extraits, les chercheurs ont ainsi mis en évidence une activité significative d'un extrait du champignon *Lepista inversa*, sur trois lignées cellulaires isolées de patients atteints de mucoviscidose. Ces travaux sont publiés dans la revue [Plos One](#).

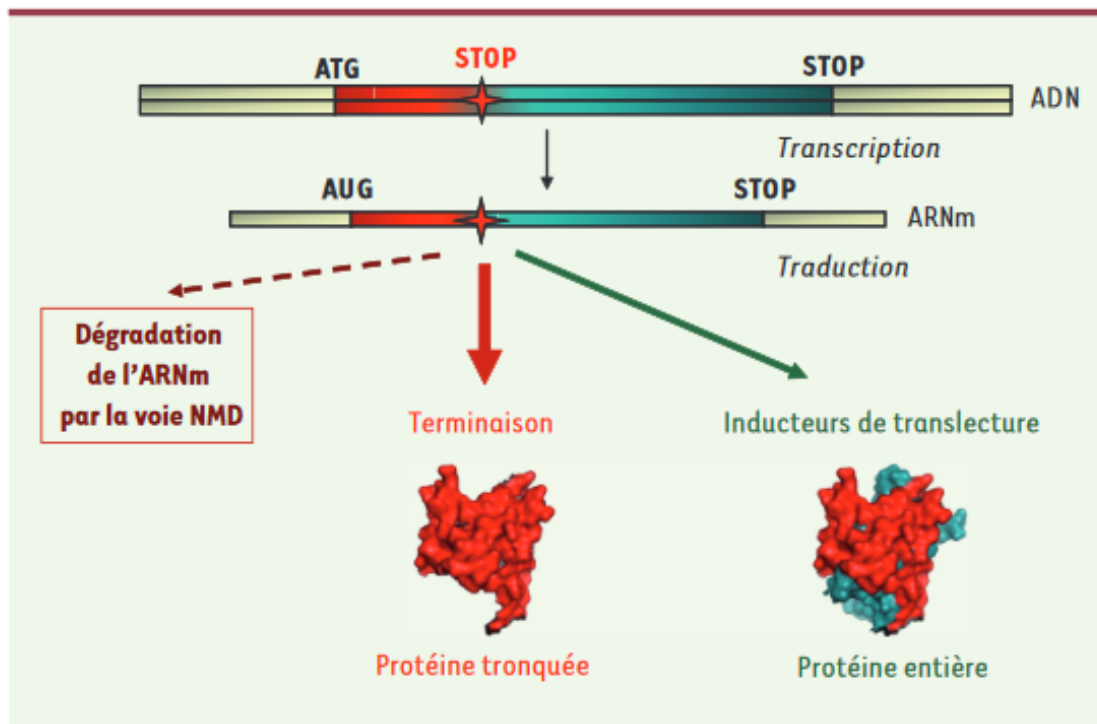


Crédit @ MNHN/CNRS - Christine Bailly

<sup>1</sup> Laboratoire Mécanismes de la Tumorigenèse et Thérapies Ciblées (CNRS, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille) et laboratoire Molécules de Communication et Adaptation des Microorganismes (MNHN, CNRS)

Environ 10% des malades atteints de maladies génétiques rares, telles que la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne, (ou plus fréquentes comme certains cancers), sont porteurs d'une mutation non-sens, c'est-à-dire d'un changement dans la séquence de l'ADN. Cette mutation se traduit par la présence d'un "codon stop" qui ne code aucun acide aminé connu et arrête prématurément la synthèse des protéines issues des gènes mutés. Dès lors, les protéines obtenues sont tronquées et dysfonctionnent. Incapables d'assurer leur rôle au sein de l'organisme, elles entraînent les conséquences délétères que l'on connaît : obstruction des bronches et incapacité respiratoire dans la mucoviscidose et destruction des muscles dans la myopathie.

Plusieurs stratégies sont aujourd'hui développées pour corriger les conséquences d'une mutation non-sens. La translecture est une des pistes parmi les plus prometteuses. Elle consiste à ce que la machinerie cellulaire continue la synthèse de la protéine malgré la présence d'un "codon stop" dans l'ADN. Pour cela, au moment de la transformation de l'ARN en protéine, des molécules "leurre" situées dans l'environnement très proche de la machinerie cellulaire peuvent tromper sa vigilance et permettre, comme si de rien n'était, la fabrication d'une protéine complète. Néanmoins, les molécules capables de jouer ce rôle et identifiées jusqu'à présent ont une efficacité très limitée et/ou une toxicité importante.



**Figure 1. Stratégie thérapeutique dans les maladies à codons stop.** Une mutation non-sens dans un gène (ADN) fait apparaître un codon stop prématuré sur l'ARNm qui sera traduit par le ribosome. Ceci conduit à la synthèse d'une protéine tronquée et potentiellement à la dégradation de cet ARNm par la voie NMD (*nonsense mediated mRNA decay*) qui reconnaît spécifiquement les ARNm contenant un codon stop prématuré. Certaines molécules, en induisant le passage du codon stop prématuré (événement appelé translecture), permettent la synthèse d'une fraction de protéine entière, ce qui pourrait apporter un bénéfice thérapeutique pour les patients possédant une mutation non-sens.

En alliant leurs savoir-faire et grâce à l'utilisation d'un système de criblage sur la chimiothèque-extractothèque du Muséum national d'Histoire naturelle, deux équipes de scientifiques<sup>2</sup> ont réussi à montrer que l'extrait d'un champignon, *Lepista inversa* ou clitocybe inversé, est capable de restaurer très efficacement l'expression de gènes humains présentant des mutations non-sens sur des cellules en culture.

Une activité significative a aussi été mise en évidence sur des cellules de patients atteints de mucoviscidose<sup>3</sup> grâce à la collaboration des deux laboratoires de recherche avec le CHU de Lille, Les Hospices Civils de Lyon, l'hôpital Cochin et l'association Vaincre la Mucoviscidose.

"Quand on sait qu'il suffit de restaurer 5% de protéines fonctionnelles dans la mucoviscidose pourrait avoir un impact sur les conséquences la maladie, ces travaux sont extrêmement encourageants." Estiment les auteurs qui précisent que cette stratégie présente aussi l'avantage de ne pas toucher au patrimoine génétique des patients.

*"Cette découverte est porteuse d'espoir car ce champignon, bien que non prisé pour ses qualités gustatives, est comestible ; il est de plus très courant - il pousse en Ile-de-France et dans diverses régions de France et d'Europe."* explique Fabrice Lejeune, chercheur à l'Inserm et dernier auteur de ce travail. *Les étapes pour aboutir à une réelle stratégie thérapeutique sont encore longues*" nuance-t-il. *"Il faut encore que l'on arrive à purifier les molécules d'intérêt présentes dans cet extrait puis les tester in vivo pour contrôler leur efficacité sur le long terme et l'absence de toxicité."*

Cette étude pluridisciplinaire montre également l'intérêt de la collection d'extraits conservée dans l'extractothèque du Muséum pour des équipes de biologistes et de chimistes travaillant dans le domaine de la santé.

## Sources

### **Optimized approach for the identification of highly efficient correctors of nonsense mutations in human diseases.**

Hana Benhabiles<sup>1</sup>, Sara Gonzalez-Hilarion<sup>1,2</sup>, Séverine Amand<sup>3</sup>, Christine Bailly<sup>3</sup>, Anne Prévotat<sup>4</sup>, Philippe Reix<sup>5</sup>, Dominique Hubert<sup>6</sup>, Eric Adriaenssens<sup>7</sup>, Sylvie Rebuffat<sup>3</sup>, David Tulasne<sup>1</sup> and FabriceLejeune<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8161 - M3T – Mechanisms of Tumorigenesis and Target Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Present address: Takara Bio Europe, 78100 St-Germain-en-Laye, France.

<sup>3</sup>Muséum national d'Histoire naturelle, Sorbonne Universités, Centre national de la Recherche scientifique, Laboratoire Molécules de Communication et Adaptation des Microorganismes (MCAM), UMR 7245 CNRS-MNHN, CP 54, 57 rue Cuvier, 75005 Paris,France.

<sup>4</sup> Univ. Lille, Clinique des Maladies Respiratoires, CRCM Hôpital Calmette, CHRU Lille, France.

<sup>5</sup> Hospices Civils de Lyon, Centre de Référence Mucoviscidose, Lyon, France.

<sup>6</sup> Pulmonary Department and Adult CF Centre, Cochin Hospital, AP-HP, Paris, France.

<sup>7</sup> INSERM U908, Cell plasticity and Cancer, University of Lille 59655 Villeneuve d'Ascq.

**[Plos One](#) 13 novembre 2017**

---

<sup>2</sup> Laboratoire Mécanismes de la Tumorigenèse et Thérapies Ciblées (CNRS, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille) et laboratoire Molécules de Communication et Adaptation des Microorganismes (MNHN, CNRS)

## Contact chercheur

**Fabrice Lejeune**

**Chercheur Inserm**

Laboratoire Mécanismes de la tumorigenèse et thérapies ciblées

Institut de Biologie de Lille

Tel : 03 20 87 10 59

E-mail : [fabrice.lejeune@inserm.fr](mailto:fabrice.lejeune@inserm.fr)

## Contact presse

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



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