

La Tronche,
le 2 mai 2018

INFORMATION PRESSE

Découverte de 4 nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité

L'équipe Génétique, Épigenétique et Thérapies de l'infertilité de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB) vient de découvrir 4 nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité. Ces travaux ont été publiés dans 3 publications ⁽¹⁾ de haut niveau et renforcent le leadership de l'équipe dans le domaine de l'infertilité génétique au niveau mondial.

L'infertilité constitue actuellement un problème de santé publique majeur avec une incidence qui est en augmentation importante. Elle touche actuellement plus de 5% des couples dans les pays développés et 1 couple sur 7 consultent pour des problèmes de reproduction (source : Organisation Mondiale de la Santé). En France, de 10 % à 15 % de la population est concernée par l'infertilité et 50 000 à 60 000 couples consultent un spécialiste chaque année (source : Institut national de la Santé et de la Recherche Médicale) et 1 couple sur 2 sort du parcours de Procréation Médicalement Assistée (PMA) sans enfant. Afin de répondre à cette problématique et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques, il est nécessaire d'améliorer nos connaissances sur les causes de cette pathologie et de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués.

Dans le cadre d'un travail collaboratif avec l'équipe du Dr A. Touré (Institut Cochin- CNRS UMR 8104 & INSERM U1016, Paris) du Dr M. Bonhivers (Unité fondamentale Microbiologie et pathologie de Bordeaux CNRS UMR 5234), de l'équipe du Pr H. Zhao (Johns Hopkins University, Baltimore USA) et du Dr R. Zouari (Clinique des Jasmins, Tunis, Tunisie), l'équipe *Génétique, Épigenétique et Thérapies de l'infertilité* dirigée par le Dr. Christophe ARNOULT, Directeur de recherche au CNRS et le Pr. Pierre RAY, PUPH au CHU Grenoble Alpes, a découvert 3 nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité masculine et 1 gène impliqué dans l'infertilité féminine grâce au séquençage à haut débit du génome appliqués à la reproduction.

Dans le cas de l'infertilité masculine, ils ont mis en évidence de nouveaux acteurs physiologiques spermatiques permettant la compréhension fine de l'agencement des éléments subcellulaires du flagelle. Les protéines codées par les gènes *CFAP 43,44*, et *69* sont des pièces essentielles de la structure du flagelle des spermatozoïdes. En absence de ces éléments, la croissance du flagelle est largement défectueuse et aboutit à des spermatozoïdes avec un flagelle absent ou court et de calibre irrégulier. Ces spermatozoïdes sont immobiles et non fécondant, entraînant une infertilité totale des hommes portant des mutations délétères sur ces gènes. Ces travaux montrent la complexité moléculaire du flagelle des spermatozoïdes, mais aussi des parasites flagellés, qui présentent une très forte homologie dans les protéines du flagelle.



Dans le cas de l'infertilité féminine, l'équipe a découvert un nouveau gène de contrôle de la maturité ovocytaire. Le gène *PATL2* code pour une protéine essentielle à la maturation des ovocytes et l'absence de la protéine *PATL2* empêche les ovocytes de progresser au-delà du stade « vésicule germinale » (VG). Contrairement aux femmes fertiles qui ovulent des ovocytes matures (stade M2) et fécondables, les ovocytes VG immatures ne sont pas fécondables et les femmes porteuses de délétions délétères sur le gène *PATL2* sont infertiles. L'absence de ce gène dérégule l'expression du génome de l'ovocyte entraînant un blocage de sa maturation et l'impossibilité pour ce dernier d'être fécondé.

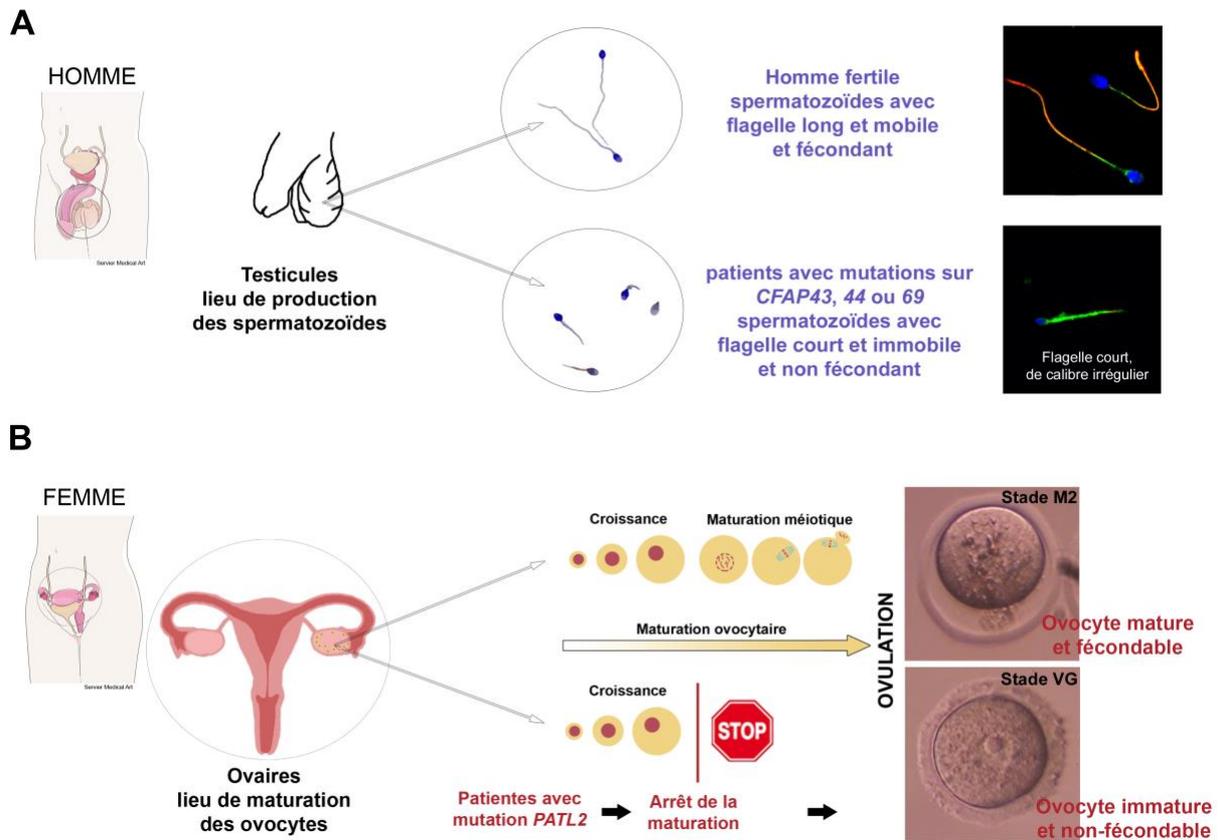


Figure : A. Modèle d'infertilité masculine. B. modèle d'infertilité féminine
© Christophe Arnoult, & Creative Commons

L'équipe Génétique, Épigenétique et Thérapies de l'infertilité a été une des premières équipes au monde à utiliser des techniques séquençage à haut débit du génome appliqué à la reproduction. Ses derniers travaux renforcent le leadership mondial de l'équipe dans le domaine de l'infertilité génétique.



- ⁽¹⁾ [**Mutations in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility and flagellum defects in Trypanosoma and human.**](#)
Coutton C, Vargas AS, Amiri-Yekta A, Kherraf ZE, Ben Mustapha SF, Le Tanno P, Wambergue-Légrand C, Karaouzen T, Martinez G, Crouzy S, Daneshpour A, Hosseini SH, Mitchell V, Halouani L, Marrakchi O, Makni M, Latrous H, Kharouf M, Deleuze JF, Boland A, Hennebicq S, Satre V, Jouk PS, Thierry-Mieg N, Conne B, Dacheux D, Landrein N, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, El Khouri E, Bottari SP, Fauré J, Wolf JP, Pernet-Gallay K, Escoffier J, Gourabi H, Robinson DR, Nef S, Dulioust E, Zouari R, Bonhivers M, Touré A, Arnoult C, Ray PF.
Nat Commun. 2018 Feb 15;9(1):686. doi: 10.1038/s41467-017-02792-7.
- [**PATL2 is a key actor of oocyte maturation whose invalidation causes infertility in women and mice.**](#)
Christou-Kent M, Kherraf ZE, Amiri-Yekta A, Le Blévec E, Karaouzen T, Conne B, Escoffier J, Assou S, Guttin A, Lambert E, Martinez G, Boguenet M, Fourati Ben Mustapha S, Cedrin Durnerin I, Halouani L, Marrakchi O, Makni M, Latrous H, Kharouf M, Coutton C, Thierry-Mieg N, Nef S, Bottari SP, Zouari R, Issartel JP, Ray PF, Arnoult C.
EMBO Mol Med. 2018 Apr 16. pii: e8515. doi: 10.15252/emmm.201708515. [Epub ahead of print]
- [**Absence of CFAP69 causes male infertility due to multiple morphological abnormalities of the flagella in human and mouse.**](#)
Dong FN, Amiri-Yekta A, Martinez G, Saut A, Tek J, Stouvenel L, Lorès P, Karaouzen T, Thierry-Mieg N, Satre V, Brouillet S, Daneshpour A, Hosseini SH, Bonhivers M, Gourabi H, Dulioust E, Arnoult C, Touré A, Ray PF, Zhao H, Coutton C.
Am J Hum Genet. 2018 Apr 5;102(4):636-648. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.03.007.

À propos de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences

Regroupant 19 équipes, l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, anciennement Institut Albert Bonniot) est un institut de renommée internationale dans la recherche biomédicale fondamentale et translationnelle, reconnu pour ses publications de très haut niveau (plus de 1 000 sur les 5 dernières années) et son impact sur le développement de start-ups dans le domaine des biotechnologies. La stratégie scientifique repose sur trois axes : Épigénétique, Maladies chroniques et Cancer Le périmètre d'action de l'IAB couvre une gamme d'expertises scientifiques depuis le continuum biologique des molécules jusqu'aux populations. En savoir plus : iab.univ-grenoble-alpes.fr

Contacts chercheurs

Dr. Christophe ARNOULT

Tél. : 33 (0)4 76 63 74 08

christophe.arnoult@univ-grenoble-alpes.fr

Pr. Pierre RAY

Tél. 04 76 76 55 73

pray@chu-grenoble-alpes.fr

Contact presse

Amélie FAUCONNET

Communication manager

Institute for Advanced Biosciences

Tél. 04 76 54 94 63

Port. 06 16 37 38 09

amelie.fauconnet@univ-grenoble-alpes.fr