

Les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs très vascularisées du tissu neuroendocrine du système nerveux autonome (et notamment de la glande surrénale) qui peuvent sécréter des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et se manifester par une hypertension artérielle. Environ 40% des cas sont familiaux, secondaires à la présence d'une anomalie génétique (mutation) sur un gène de prédisposition qui se transmet de avec un risque de 50 % à la descendance. Les patients porteurs d'une mutation sur l'un de ces gènes de prédisposition ont un risque plus élevé de développer des tumeurs précoces, ou malignes, ou multiples. Malgré l'évolution rapide de la connaissance de la génétique de cette tumeur il reste de nombreux patients pour lesquels aucune anomalie génétique n'a été identifiée alors qu'ils ont une forme de la maladie très fortement évocatrice d'une forme familiale. Il y a donc vraisemblablement des mutations localisées dans des zones du génome non explorées par les tests génétiques actuels et notamment dans les zones régulatrices des gènes. Les zones régulatrices des gènes sont des régions de l'ADN qui vont réguler la façon dont un gène va s'exprimer. Ainsi des mutations dans ces zones régulatrices des gènes pourraient être responsables de la survenue de ces tumeurs. Dans cette étude pilote nous nous proposons d'explorer les zones régulatrices des gènes les plus fréquemment impliqués dans les PGL.

Les zones régulatrices seront tout d'abord identifiées par un travail sur des bases de données du génome, puis seront explorées sur un modèle cellulaire où nous allons essayer de les activer et de les inhiber pour évaluer si elles ont bien un effet dans régulation des gènes. Enfin l'impact clinique des mutations de ces gènes sera déterminé sur des patients atteints par la maladie.

Ce travail permettra d'identifier de nouveaux types de mutations des gènes qui ne sont pas explorés habituellement par les tests génétiques et permettra de proposer aux apparentés des patients porteurs de mutation une analyse génétique ciblée sur ces zones et d'avoir ainsi un suivi médical adapté.