



## Jean-Louis Mandel

Élu Correspondant le 26 avril 1993, puis Membre le 22 novembre 1999, dans la section de Biologie humaine et sciences médicales

---

Jean-Louis Mandel, né en 1946, est professeur de génétique à la faculté de médecine de Strasbourg. Depuis septembre 2002, il est directeur de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (IGBMC, U184/UMR 7104 Inserm, CNRS, Université Louis Pasteur). Il dirige une équipe de recherche qui s'est consacrée depuis 1982 à l'analyse moléculaire de maladies génétiques et un laboratoire de diagnostic moléculaire de maladies génétiques, à la faculté de médecine de Strasbourg. Professeur au Collège de France depuis 2004, il occupe la chaire de Génétique humaine.

### Œuvre scientifique

Les recherches menées par Jean-Louis Mandel ont concerné l'identification de gènes et de leurs mutations responsables de maladies monogéniques neurologiques, le développement de tests diagnostiques et l'analyse des mécanismes physiopathologiques, en utilisant notamment des modèles animaux ou cellulaires. Il a notamment réalisé de nombreux travaux concernant les maladies par expansion instable de répétition trinuécléotidique.

Après avoir travaillé sur les ARN polymérases, puis participé à la découverte de la structure en mosaïque des gènes, Jean-Louis Mandel a développé des approches de cartographie génétique et physique des gènes responsables de maladies liées au chromosome X et a ainsi été impliqué dans la phase initiale des projets de cartographie et séquençage du génome humain. Puis à partir de 1991, son laboratoire a identifié une dizaine de gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, sont responsables de maladies héréditaires affectant le système nerveux.

La contribution la plus importante de Jean-Louis Mandel concerne l'identification et la caractérisation du mécanisme de mutation par expansion instable de répétition trinuécléotidique. Ce mécanisme a été par la suite retrouvé comme cause de plus d'une quinzaine de maladies neurologiques et en explique les particularités de transmission dans les familles (phénomène d'anticipation ou biais de transmission des formes les plus graves en fonction du sexe du parent transmetteur).

Il a montré en 1991 que le syndrome de retard mental avec X fragile, cause la plus fréquente de retard mental héréditaire, est dû à l'expansion d'une répétition CGG. Il a caractérisé deux types d'allèles anormaux et leur mode de transmission et a développé des tests pour le diagnostic et le conseil génétique qui sont maintenant très largement utilisés dans le monde. Il étudie depuis 1993 la fonction de la protéine FMRP dont l'expression est réprimée par la mutation chez les patients.

Il a également effectué des études de génétique de population montrant l'évolution en étapes multiples de ces mutations. Il a identifié des mutations par expansion responsables de l'ataxie de Friedreich et de deux ataxies dominantes. Il a montré la présence d'un épitope protéique anormal

dans les protéines mutées dans la maladie de Huntington et dans d'autres maladies neurodégénératives dites "à expansion de polyglutamine". Jean-Louis Mandel a isolé en 1993 le gène de l'adrénoleucodystrophie, une maladie neurodégénérative très grave. Il a identifié le gène de l'ataxie avec déficit en vitamine E et montré que cette maladie, méconnue mais susceptible d'être traitée, est responsable de la moitié des cas diagnostiqués comme ataxie de Friedreich en Afrique du Nord. Il a identifié en 1996 le gène responsable de la myopathie myotubulaire, ce qui a conduit à la découverte d'une nouvelle famille très importante de gènes codant pour des lipides phosphatases, enzymes impliquées dans le métabolisme de phosphoinositides. Ces travaux ont eu des applications diagnostiques importantes et ont permis une meilleure compréhension des pathologies.

Mots clés : gène, mutation, maladie monogénique neurologique, modèle animal, expansion instable de répétition trinuécléotidique

## **Prix et distinctions**

Prix de la Fondation GPA de l'Académie des sciences (1988)  
Prix International San Remo pour la recherche génétique, Société italienne de génétique humaine (1992)  
Prix Richard Lounsbery, Académie des sciences et National Academy of Sciences (États-Unis) (1994)  
Scientifique de l'année, nommé par Le Nouvel Economiste dans le cadre de la manifestation "Strasbourg 1994, l'homme de l'année"  
Prix Mauro Baschirotto, Société européenne de génétique humaine (1998)  
Prix de Recherche médicale de la Fondation Louis-Jeantet de médecine (Genève, 1999)  
Prix Klaus Joachim Zülch de la Foundation Reemtsma/Max-Planck Society (Munich, 2001)  
Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale (2006)  
Prix de l'Académie nationale de médecine (2009)  
  
Chevalier de la Légion d'Honneur (2008)

## **Publications les plus représentatives**

OBERLÉ I., F. ROUSSEAU, D. HEITZ, C. KRETZ, D. DEVYS, A. HANAUER, J. BOUÉ, M.F. BERTHEAS, J.-L. MANDEL  
Instability of a 550bp DNA segment and abnormal methylation in Fragile X syndrome  
Science (1991) 252, 1097-1102

MOSSER J., A.M. DOUAR, C.O. SARDE, P. KIOSCHIS, R. FEIL, H. MOSER, A.M. POUSTKA, J.-L. MANDEL, P. AUBOURG  
Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters  
Nature (1993) 361, 726-730

OUAHCHI K., M. ARITA, H. KAYDEN, F. HENTATI, M. BEN HAMIDA, R. SOKOL, H. ARAI, K. INOUE, J.L. MANDEL, M. KOENIG  
Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the  $\alpha$ -tocopherol transfer protein Nature Genet. (1995) 9, 141-145

TROTTIER Y., Y. LUTZ, G. STEVANIN, G. IMBERT, D. DEVYS, G. CANCEL, C. WEBER, F. SAUDOU, G. DAVID, L. TORA, Y. AGID, A. BRICE, J.-L. MANDEL  
Polyglutamine expansion as a common pathological epitope detected in Huntington's disease, in spinocerebellar ataxia 1 and 3 and two additional autosomal dominant cerebellar ataxias  
Nature (1995) 378, 403-406

LAPORTE J., L.J. HU, C. KRETZ, J.-L. MANDEL, P. KIOSCHIS, J.F. COY, S.M. KLAUCK, A. POUSTKA, N. DAHL  
A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeas.  
Nature Genet. (1996) 13, 175-182

CAMPUZANO M.V., L. MONTERMINI, M.D. MOLTÒ, L. PIANESE, M. COSSÉE, F. CAVALCANTI, E. MONROS, F. RODIUS, F; DUCLOS, A. MONTICELLI, F. ZARA, J. CAÑIZARES, H. KOUTNIKOVA, S. BIDICHANDANI, C. GELLERA, A. BRICE, P. TROUILLAS, G. DE MICHELE, A. FILLA, R. DE FRUTOS, F. PALAU, P.I. PATEL, S. DI DONATO, J.-L. MANDEL, S. COCOZZA, M. KOENIG, M. PANDOLFO  
Friedreich Ataxia. The first autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion  
Science (1996) 271, 1423-1427

BLONDEAU F., J. LAPORTE, S. BODIN, G. SUPERTI-FURGA, B. PAYRASTRE, J.-L. MANDEL  
Myotubularin, a phosphatase deficient in myotubular myopathy, acts on phosphatidylinositol 3-kinase and phosphatidylinositol 3-phosphate pathway  
Human Mol. Genet. (2000) 9:2223-2229

IMBERT G., F. SAUDOU, G. YVERT, D. DEVYS, Y. TROTTIER, J.M. GARNIER, C. WEBER, J.-L. MANDEL, G. CANCEL, N. ABBAS, A. DÜRR, O. DIDIERJEAN, G. STEVANIN, Y. AGID, A. BRICE  
Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats  
Nature Genet. (1996) 14, 285-291

SCHENCK, B. BARDONI, A. MORO, C. BAGNI, J.-L. MANDEL

A highly conserved protein family interacting with the fragile X mental retardation protein and displaying selective interactions with the related protein FXR1P and FXR2P

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2001) 98, 8844-8849

BUJ-BELLO, V. LAUGEL, N. MESSADDEQ, H. ZAHREDDINE, J. LAPORTE, J.F. PELLISSIER, J.-L. MANDEL

The lipid phosphatase myotubularin is essential for skeletal muscle maintenance but not for myogenesis in mice

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2002) 99, 15060-15065

Le 28 décembre 2009