



Nom : MANDEL
 Prénom : Jean-louis
 Thème : Génétique - Maladies héréditaires



Jean-Louis Mandel est né à Strasbourg le 12 février 1946. Il a mené ses études secondaires au lycée Fustel-de-Coulanges, avant de fréquenter, pendant trois ans, le Conservatoire national de musique de Paris en classe de violon. Puis il s'oriente vers des études de médecine et de sciences à Strasbourg. Il est le fils de Paul Mandel, professeur à la faculté de médecine de Strasbourg, qui dirigea l'unité de recherche 44 de l'Inserm « Biochimie de la cellule cancéreuse » de 1964 à 1979.

Docteur en médecine de la faculté de médecine de Strasbourg.

Docteur ès sciences (1973), ayant passé sa thèse sur la caractérisation des ARN polymérases, sous la direction de **Pierre Chambon**.

Stage post-doctoral au Medical Institute of Genetics, à Toronto (1973-1975). A son retour du Canada, il revient travailler comme chercheur dans le laboratoire de Pierre Chambon.

Professeur de l'Institut universitaire de France, chaire de génétique moléculaire humaine, depuis 1995.

Professeur de génétique à la faculté de médecine de Strasbourg depuis 2002.

Directeur du laboratoire hospitalier de diagnostic génétique du CHRU de Strasbourg.

Co-directeur avec Dino Moras de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (IGBMC) - unité de recherche Inserm 184/UMR 7104 CNRS, (2002-2005), successeur de Pierre Chambon.

Professeur au Collège de France depuis 2003.

De 2003 à 2006, Jean-Louis Mandel Directeur de l'unité de recherche Inserm 596 sous l'intitulé « Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire » dont Dino Moras a repris la direction en 2007. Jean-Louis Mandel est actuellement responsable de l'équipe « Voie des myotubularines et mécanismes des maladies neuromusculaires associées » au sein de cette unité.

Instances scientifiques

Membre de la **commission scientifique spécialisée de l'Inserm** « Biologie moléculaire, génétique, microbiologie, pathologie infectieuse et parasitaire, biophysique, biochimie, pharmacochimie, métrologie physico-chimique » (1983-1986).

Membre du directoire de l'Association française contre les myopathies (AFM) et président de sa commission génétique (1989-1998), président du conseil scientifique du Généthon (1991-1996).

Sociétés savantes – Académies

Correspondant (1993), puis membre (1999) de l'Académie des sciences - Institut de France.

Distinctions – Prix

Prix de la Fondation GPA de l'Académie des sciences – Institut de France (1988), **prix International San Remo** pour la recherche génétique de la 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 de la 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).

Chevalier dans l'ordre national de la Légion d'honneur (2008).

Travaux scientifiques

Jean-Louis Mandel mène ses premiers travaux de recherches, dans le laboratoire de Pierre Chambon, sur

l'étude et la caractérisation des ARN polymérase. De 1976 à 1982, il étudie la structure du gène de l'ovalbumine, protéine majeure du blanc d'œuf de poule. Ces recherches vont donner lieu à la découverte fondamentale de la structure morcelée (ou en mosaïque) des gènes.

Depuis 1982, les travaux de Jean-Louis Mandel et de ses collaborateurs ont été consacrés à l'analyse des maladies génétiques. Son laboratoire a identifié une dizaine de gènes responsables, lorsqu'ils sont mutés, de maladies héréditaires affectant le système nerveux ou le muscle. En 1991, Jean-Louis Mandel et ses collaborateurs ont découvert que le syndrome de retard mental avec X fragile, cause la plus fréquente de retard mental familial, était dû à un nouveau type de mutation, une expansion instable de répétitions trinucleotidiques. Ces mutations instables se sont révélées, par la suite, être responsables de plus d'une quinzaine de maladies neurologiques dont elles expliquent les anomalies de transmission familiale. L'équipe de Jean-Louis Mandel a contribué, de manière très importante, à la mise en évidence du mécanisme d'expansion trinucleotidique dans les ataxies spinocérébelleuses de type 2 et 7 et dans l'ataxie de Friedreich, à la compréhension de l'évolution par étapes successives de ces mutations dans les populations humaines et à la compréhension des mécanismes pathologiques induits par ces mutations (pour l'X fragile, la maladie de Huntington et l'ataxie de Friedreich).

Jean-Louis Mandel a également développé, pour le syndrome de l'X fragile et pour plusieurs autres maladies, des tests pour le diagnostic et le conseil génétique.

Son laboratoire a également identifié les gènes d'autres maladies neurologiques ou musculaires comme l'adrénoleucodystrophie, l'ataxie avec déficit en vitamine E, la myopathie myotubulaire et le syndrome de Coffin-Lowry.

Jean-Louis Mandel et son équipe se consacrent également à l'analyse des mécanismes physiopathologiques de plusieurs de ces maladies à l'aide de modèles animaux ou cellulaires.

Pour en savoir + ...

Témoignages

 Entretien avec Jean-Louis Mandel

Documents

 Pour en savoir plus...

Publications et ouvrages

Les travaux de Jean-Louis Mandel et de ses collaborateurs ont donné lieu à la publication de près de 300 articles, notamment dans des revues scientifiques et médicales prestigieuses.

Sélection de publications

- Mandel JL, Breathnach R, Gerlinger P, Le Meur M, Gannon F, Chambon P. Organization of coding and intervening sequences in the chicken ovalbumin split gene. *Cell* 14:641-53, 1978.
- Camerino G, Mattei MG, Mattei JF, Jaye M, Mandel JL. Close linkage of fragile X-mental retardation syndrome to haemophilia B and transmission through a normal male. *Nature* 306:701-4, 1983.
- Oberlé I, Mandel JL, Boué J, Mattei MG, Mattei JF. Polymorphic DNA markers in prenatal diagnosis of fragile X syndrome. *Lancet* 1:871, 1985.
- Mandel JL, Arveiler B, Camerino G, Hanauer A, Heilig R, Koenig M, Oberlé I. Genetic mapping of the human X chromosome: linkage analysis of the q26-q28 region that includes the fragile X locus and isolation of expressed sequences. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 51 Pt 1:195-203, 1986.
- Hanauer A, Alembik Y, Gilgenkrantz S, Mujica P, Nivelon-Chevallier A, Pembrey ME, Young ID, Mandel JL. Probable localisation of the Coffin-Lowry locus in Xp22.2-p22.1 by multipoint linkage analysis. *Am J Med Genet* 30:523-30, 1988.
- Oberlé F, Rousseau D, Heitz C, Kretz D, Devys A, Hanauer J, Boué MF, Bertheas, Mandel JL. Instability of a 550bp DNA segment and abnormal methylation in Fragile X syndrome. *Science* 252, 1097-1102, 1991.
- Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, Blumenfeld S, Kretz C, Boué J, Tommerup N, Van Der Hagen C, DeLozier Blanchet C, Croquette MF, Gilgenkrantz S, Jalbert P, Voelckel MA, Oberlé I, Mandel JL. Efficient and reliable direct diagnosis of the Fragile X mental retardation syndrome. *New Eng J Med* 325, 1673-81, 1991.
- Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, Gyapay G, Vignal A, Le Paslier D, Cohen D, Pandolfo M, Mokini V, Novelli G, Hentati F, Ben Hamida M, Mandel JL, Koenig M. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet* 5 :195-200, 1993.
- Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Belloccq JP, Mandel JL. FMR-1 protein is cytoplasmic, is most abundant in neurons and appears normal in carriers of fragile X premutation. *Nat Genet* 4 :335-40, 1993.
- Imbert G, Kretz C, Johnson K, Mandel JL. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 4 : 72-76, 1993.
- Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka AM, Mandel JL, Aubourg P. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 361, 726-30, 1993.
- Mosser J, Lutz Y, Stoeckel ME, Sarde CO, Kretz C, Douar AM, Aubourg P, Mandel JL. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Human Mol Genet* 3:265-71, 1994.
- Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben Hamida M, Sokol R, Inoue K, Mandel JL, Koenig M. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the -tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 9:141-5, 1995.
- Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, Weber C, Saudou F, David G, Tora L, Agid Y, Brice A, Mandel JL. Polyglutamine expansion as a common pathological epitope detected in Huntington's disease and in four dominant cerebellar ataxias. *Nature*

378: 403-6, 1995.

- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani S, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich Ataxia. The first autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271:1423-7, 1996.
- Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C, Mandel JL, Cancel G, Abbas N, Dürr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid Y, Brice A. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 14:285-91, 1996.
- Laporte J, Hu LJ, Kretz C, Mandel JL, Kioschis P, Coy JF, Klauck SM, Poustka A, Dahl N. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 13: 175-82, 1996.
- Trivier E, De Cesare D, Jacquot S, Pannetier S, Zackai E, Young I, Mandel JL, Sassone-Corsi P, Hanauer A. Mutations in the Kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 384:567-70, 1996.
- David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, Weber C, Imbert G, Saudou F, Antoniou E, Drabkin H, Gemmill R, Giunti P, Benomar A, Wood N, Ruberg M, Agid Y, Mandel JL, Brice A. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 17: 65-70, 1997.
- Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, Koenig M. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion : founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci* 94:7452-7, 1997.
- Lunkes A, Mandel JL. A cellular model that recapitulates major pathogenic steps of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 7:1355-61, 1998.
- Blondeau F, Laporte J, Bodin S, Superti-Furga G, Payrastra B, Mandel JL. Myotubularin, a phosphatase deficient in myotubular myopathy, acts on phosphatidylinositol 3-kinase and phosphatidylinositol 3-phosphate pathway. *Human Mol Genet* 9:2223-9, 2000.
- Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2: 669-80, 2001.
- Schenck A, Bardoni B, Moro A, Bagni C, Mandel JL. 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* 98:8844-9, 2001.
- Buj-Bello A, Laugel V, Messaddeq N, Zahreddine H, Laporte J, Pelliissier JF, Mandel JL. The lipid phosphatase myotubularin is essential for skeletal muscle maintenance but not for myogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:15060-5, 2002.
- Brancalana V, Toft M, Le Ber I, Tison F, Scherrer E, Thibodeau S, Mandel JL, Brice A, Farrer MJ, Dürr A. FMR1 premutations associated with FragileX-associated tremor/ataxia syndrome in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 62 : 962-6, 2005.

Ouvrage

- Changeux JP, Hublin JJ, Mandel JL, Gayon J. *Gènes et culture*. Odile Jacob, Paris, 2003.
- JL Mandel. *Génétique humaine*. Fayard, coll Leçons inaugurales du Collège de France, Paris .

[◀ Page précédente](#)