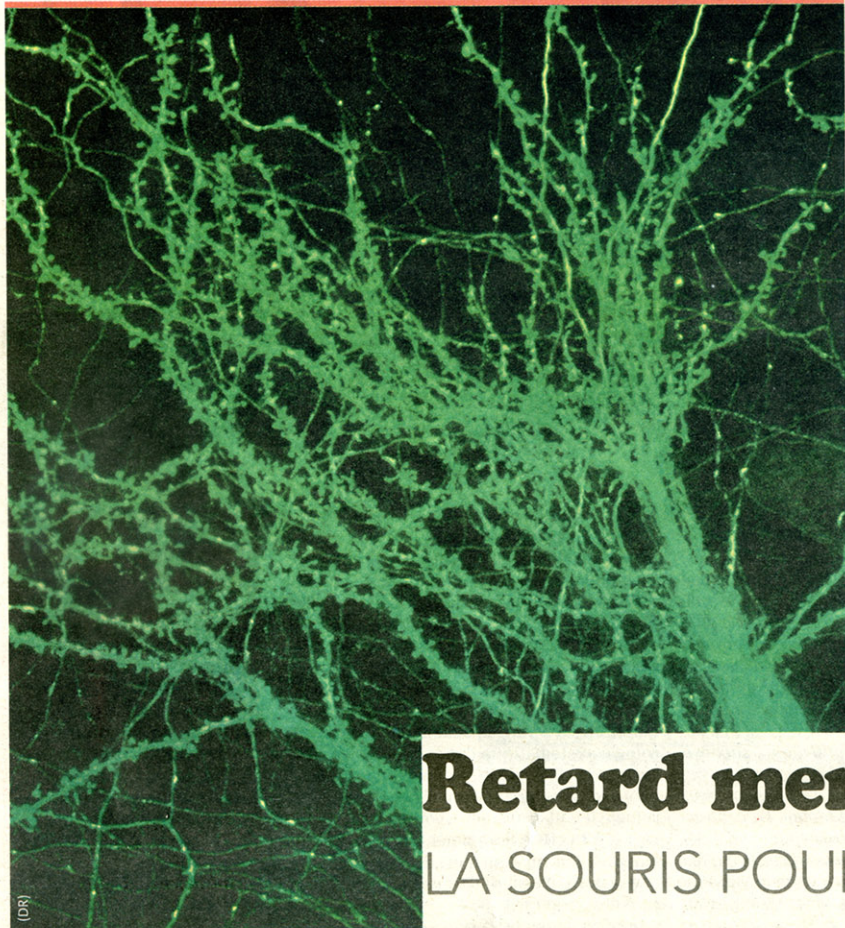


Recherche



Des scientifiques sophilopolitains génèrent un modèle de souris reproduisant une forme du syndrome de l'X fragile. Vers de nouvelles approches thérapeutiques ?

Retard mental, autisme

LA SOURIS POUR SOIGNER L'HOMME

Un modèle de rongeur reproduisant ce qu'il se passe chez certains patients atteints du syndrome de l'X fragile, une maladie génétique qui constitue la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire (lire par ailleurs).

Un modèle sur lequel on va pouvoir tester des médicaments déjà sur le marché pour d'autres indications. Les travaux conduits par l'équipe du Dr Stéphane Martin et ses collaborateurs à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC) à Sophia Antipolis et en Italie sont vecteurs d'espoirs sérieux pour les patients venus au monde porteurs de cette maladie génétique. Des travaux qui ont duré plusieurs années viennent d'être publiés dans l'une des meilleures revues scientifiques internationales, *Nature Communications*. Stéphane Martin, directeur de recherche Inserm, précise le contexte avant de détailler ses études.

« Chez la majorité des patients souffrant du syndrome de l'X fragile, c'est l'absence d'une protéine jouant un rôle important dans l'organisation de la synapse (zone de contact entre deux neurones, Ndlr) qui est en cause dans la maladie. Nos recherches concernent une petite fraction des patients atteints du syndrome de l'X fragile qui présentent eux aussi une déficience intellectuelle, des troubles de l'apprentissage et de la mémorisation etc., mais qui pourtant expriment bien cette protéine appelée FMRP. Seule particularité : ces patients présentent une mutation dite faux sens : une base dans l'ADN qui code pour cette protéine est changée par une autre, provoquant la modification d'un seul acide aminé dans FMRP. » Comment expliquer les déficits

socio-cognitifs chez ces patients ? Pour répondre à cette question, l'équipe de chercheurs sophilopolitains va générer un modèle de souris génétiquement modifiée exprimant la mutation humaine faux sens, de façon à reproduire la situation chez ces patients

Médicament contre l'épilepsie

En examinant le cerveau des souris, les chercheurs vont constater que les neurones situés au niveau de l'hippocampe, une structure centrale pour les processus d'apprentissage et de mémorisation, présentent d'importantes modifications au niveau des synapses. « Ces structures, qui assurent la transmission des informations d'un neurone à l'autre, sont beaucoup plus nombreuses – de 30 % environ. Et surtout, elles ont une architecture et une composition

différente des synapses normales, avec une expression augmentée des récepteurs aux neurotransmetteurs à leur surface. »

Pour la suite de leurs études, les scientifiques vont recourir à des approches biochimiques, d'imagerie à haute résolution, d'électrophysiologie et comportementales. Et leurs observations sont sans appel : « Notre modèle de souris X-fragiles mutées présente des anomalies de communication neuronale, et des déficits socio-cognitifs caractéristiques de la maladie : anomalies de comportement lors de l'apprentissage, des troubles de la sociabilité etc. »

Grâce à ces modèles, des études précliniques peuvent désormais être envisagées. « Dès que l'autorisation sera donnée, nous pourrions tester les effets de médicaments déjà connus, et capables de cibler ces récepteurs aux neurotransmetteurs. Seront-ils capables de rétablir les fonctions altérées dans notre modèle X fragile ? »

Les scientifiques ont à leur disposition un médicament déjà utilisé dans le traitement de l'épilepsie chez l'homme. « Si les résultats sont positifs, il serait alors possible d'envisager un repositionnement de ce médicament pour les patients portant cette mutation faux sens. » Un développement beaucoup plus rapide que celui associé au développement d'un nouveau médicament. Reste une question : quel bénéfice de ces recherches pour l'ensemble des patients X fragiles ? « On peut espérer que si les résultats sont très bons chez le sous-groupe de patients porteurs de l'anomalie génétique, le médicament aura aussi un effet - même plus modeste - chez les patients atteints de la forme classique de X fragile. »

Des mots capables de redonner espoir à des familles, alors que jusqu'à présent les essais cliniques ont donné des résultats plutôt mitigés.

NANCY CATTAN
ncattan@nicemat.fr

« Des anomalies de transmission neuronale et des déficits socio-cognitifs »

Principale cause de retard mental et d'autisme

Le syndrome de " l'X fragile " est la cause la plus fréquente de déficience intellectuelle héréditaire, mais aussi une des principales causes génétiques de trouble du spectre autistique. Cette maladie gé-

né- tique rare affecte un garçon sur 4 000 et une fille sur 8 000. En cause dans les symptômes (problèmes d'apprentissage, de mémoire, d'hyperactivité...), des mutations du gène FMR1 sur le Chromosome X. Les mutations de ce gène conduisent en général à l'absence d'expression du produit de ce gène, la protéine FMRP (Fragile X Mental retardation Protein) et en

retour, à la pathologie. Dans des cas plus rares de syndrome de l'X-fragile, des mutations dites faux sens du gène FMR1 entraînent le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la protéine FMRP conduisant à des anomalies fonctionnelles de la protéine et à la maladie. Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement spécifique pour le prendre efficacement en charge.