



VALÉRIE MÉNAGEY/FORTON (OCTOBRE 2012)

Trisomie 21 : le temps de l'espoir

Maladies génétiques

Les derniers travaux portant sur les déficiences génétiques de l'intelligence laissent entrevoir de grandes avancées. Tour d'horizon, alors que se rapproche la Journée nationale de la trisomie 21, qui réunira associations et scientifiques ce 20 novembre.

De grandes espérances. Voilà ce qui animait les participants lors de la remise, le 17 octobre, à Paris, du IV^e prix international Sisley - Jérôme-Lejeune, qui récompense chercheurs confirmés et jeunes scientifiques travaillant dans le domaine des maladies génétiques de l'intelligence. Premier motif d'espoir : les souris. Plus exactement les modèles murins de la trisomie, des cobayes qui présentent des défauts récurrents de la mémoire et de l'apprentissage. Direc-

teur de l'Institut clinique de la souris au sein de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Ilkirch (CNRS, Inserm), Yann Héroult, l'un des lauréats, est un expert reconnu de la recherche fondamentale sur ces modèles, qu'il a grandement contribué à créer et à valider. « Lorsque nous avons commencé ces travaux, dans les années 2000, raconte-t-il, la séquence des gènes chez l'homme et la souris n'était pas encore connue. L'ordre des gènes sur

les chromosomes 21 et les régions similaires dans le génome de la souris étaient à peine identifiés. »

Une progression pas à pas pour des résultats décisifs. « La majeure partie des traits associés à la trisomie 21 – déficiences intellectuelles, morphologie cranio-faciale – a pu être reproduite chez ces rongeurs à un point de similitude morphologique vraiment surprenant », poursuit Yann Héroult. Disposant de modèles de laboratoire satisfaisants, les chercheurs ont pu faire progresser radicalement la compréhension de la trisomie. « Nous avons pu mettre en évidence que certaines régions seulement du chromosome 21 étaient impliquées dans les déficiences intellectuelles », explique

Une sensibilisation à l'aspect aussi bien clinique que génétique.

le lauréat, qui a aussi pu montrer que la surexpression d'une certaine enzyme qui participe à la neurotransmission, la cystathionine bêta-synthase (CBS), conduisait à elle seule à des déficits de

mémoire. Cette surexpression étant elle-même la conséquence du chromosome 21 surnuméraire.

Après les souris, les hommes. Autre lauréat du prix, l'Américain Lynn Nadel, de l'université de Tucson (Arizona), travaillait à l'origine sur la mémoire, plus précisément sur l'hippocampe, dont on s'est aperçu progressivement qu'il jouait un rôle important dans la trisomie 21 – que les Anglo-Saxons appellent *down syndrom*. Pendant trente ans, il s'est attelé à créer des ponts entre les nouveaux outils de recherche que sont la création des modèles murins et le développement de l'imagerie du cerveau. L'objectif était d'améliorer la vie des patients, de coller au plus près de leurs difficultés concrètes, de mettre au point une méthode permettant d'évaluer de façon crédible les résultats des traitements dans le cadre de tests cliniques et, ainsi, d'orienter la recherche vers les pistes les plus porteuses.

Un succès parmi d'autres fut la réputation de la croyance selon laquelle grandir dans un contexte bilingue était pénalisant pour l'enfant, découverte qui a constitué un véritable soulagement chez les familles binationales. Aujourd'hui, Lynn Nadel ambitionne « d'étendre l'expertise acquise pour les 25-30 ans vers les plus jeunes, afin de mettre en place des solutions très tôt dans le développement, et vers les plus âgés, pour améliorer la qualité de vie jusqu'au bout – notamment parce que l'espérance de vie des personnes trisomiques progresse ».

De la souris à l'homme. L'édition de cette année exprime bien l'intérêt de la Fondation Jérôme-Lejeune pour la recherche "translationnelle", qui fait le lien entre la recherche fondamentale et sa traduction pour les patients, une



Yann Hérault (à gauche) et Lynn Nadel (à droite), lauréats 2013, encadrent Roger Reeves, récompensé l'an dernier, et Valérie Legout, directrice internationale recherche et développement à la Fondation Jérôme-Lejeune.

approche double et une sensibilisation à l'aspect aussi bien clinique que génétique, dont le professeur Jérôme Lejeune fut lui-même un pionnier.

Une question cependant : comment être sûr que le modèle murin sera valable ? Même si, en ce qui concerne la biologie basique d'un cerveau, l'être humain est très proche des autres mammifères, une souris n'est pas un homme. « La comparaison n'est bien sûr pas valable pour les tâches qui requièrent le langage, précise Lynn Nadel, mais l'aptitude d'une souris à se repérer dans un labyrinthe, à visualiser un parcours dépend, comme chez l'être humain, des fonctions liées à l'hippocampe. Il est vraiment possible de faire des comparaisons entre les humains et les modèles animaux. » « Cette translation se fait d'ailleurs pour un grand nombre d'études métaboliques, justifie de son côté Yann Hérault. Les mécanismes de régulation

du diabète, par exemple, sont très semblables. »

Présent lui aussi à Paris, où il fut récompensé du même prix l'an dernier, le professeur Roger Reeves, de l'Institut de médecine génétique de l'université Johns-Hopkins (Baltimore, États-Unis), est l'un de ceux qui ont

Dernière piste envisagée : inactiver le chromosome 21 surnuméraire.

contribué à éclaircir les horizons de la trisomie 21. Bien que considérée comme une maladie génétique de l'intelligence, celle-ci n'affecte pas seulement le cerveau mais aussi le cœur, les intestins, la morphologie cranio-faciale ou les mains. Roger Reeves s'est attaché à la recherche de dénominateurs communs pouvant expliquer une telle diversité. Ses travaux l'ont notamment

Recherche Une relation inattendue avec Alzheimer

Même s'il s'agit d'un des mérites de la recherche croisée (les anglophones parlent de *cross fertilization*), qu'une maladie puisse « venir au secours » d'une autre a quelque chose de paradoxal. C'est pourtant ce que pourrait offrir le lien entrevu entre la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer. Les progrès de la recherche ayant permis d'augmenter l'espérance de vie des per-

sonnes trisomiques, il a été possible de constater que celles-ci – au nombre d'environ 65 000 en France – étaient particulièrement exposées à cette maladie neurodégénérative. Une population à haut risque dont le suivi pourrait être riche d'enseignements et bénéficier, de ce fait, de plus de financements, ceux-ci étant jusqu'à présent réduits aux fondations privées. Cet apport serait vital car,

bien qu'elle concerne une conception sur 700, la trisomie 21 reste un domaine de recherche peu soutenu financièrement par la sphère publique. « Le montant alloué est extrêmement faible au regard d'autres pathologies, y compris certaines maladies rares », regrette Lynn Nadel. La Fondation Jérôme-Lejeune lancera un appel à projets sur ce thème en janvier 2014. M. F.

mené sur "la voie Sonic Hedgehog" (du nom d'un héros de jeu vidéo), un facteur de croissance qui se manifeste à de nombreuses reprises au cours du développement et dont la surexpression conduit à de nombreux problèmes. Travaillant sur l'antagoniste de ce facteur, nommé SAG (Sonic Hedgehog Antagonist), Roger Reeves est parvenu à montrer qu'un cervelet traité avec cette molécule retrouvait son apparence normale. Mieux encore : une souris trisomique à laquelle le SAG était injecté le jour de sa naissance présentait, à l'âge de 4 mois (soit 25 à 30 ans chez les humains), des fonctions cérébrales considérées comme "normalisées" !

Dernière piste : inactiver partiellement le chromosome 21 surnuméraire, un mécanisme qui se produit naturellement au cours du développement des embryons de sexe féminin, chez qui l'un des deux chromosomes X est inhibé. Les chercheurs ont réussi à isoler un gène, Xist, lequel "emmaillote" le chromosome, modifie sa structure, empêchant son ADN de s'exprimer et de coder la synthèse des protéines. Inséré dans l'un des trois chromosomes 21 d'une cellule d'une personne trisomique, un gène Xist en a, en l'espace de quelques jours, modifié l'état et a permis de réduire au silence l'expression d'une dizaine de gènes portés par ce chromosome, notamment celui impliqué dans la déficience intellectuelle...

Certes, le chemin est encore long – ne serait-ce que parce que ce dernier champ est fortement dépendant des progrès des études sur les cellules iPS (non embryonnaires). Certes, la recherche sur la trisomie 21 est rendue difficile par le fait que chaque malade représente un cas particulier. Certes, les essais cliniques n'en sont qu'à leurs débuts. L'optimisme n'en est pas moins de rigueur : *« L'existence de ceux qui vivent avec une trisomie 21, leur espérance même, est aujourd'hui complètement différente de ce qu'elle pouvait être il y a dix ans. Je n'aurais jamais cru connaître ça durant ma carrière, s'enthousiasme Roger Reeves. On nous disait : c'est trop compliqué, on ne comprendra jamais. Il y a 350 gènes. Ils sont présents dans toutes les cellules, etc. Mais aujourd'hui, nous pouvons dire que nous avons des espoirs concrets, et que les résultats sont proches. »* ● **Mickaël Fonton**