



DOSSIER DE PRESSE

Remise des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune 2011

**Pour la recherche thérapeutique sur les déficiences
intellectuelles d'origine génétique**

*Musée d'Histoire de la Médecine
Université Paris Descartes – Paris, France
Jeudi 8 décembre 2011 – 19h*

Contact presse : Domitille Cournault / dcournault@fondationlejeune.org / 01 44 49 73 46

SOMMAIRE

- **Discours**

- **Présentation des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune**

Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2011

Les Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune 2011

- **Les lauréats**

- **Les avancées de la recherche thérapeutique : focus sur la trisomie 21**

- **Présentation des organisateurs**

Fondation Sisley

Fondation Jérôme Lejeune

- **Annexes**

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique : de quoi parle-t-on ?

Lexique des termes scientifiques

- **Communiqués de Presse :**

Remise des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune 2011 : « Encourager et développer la recherche sur les déficiences intellectuelles » (21 novembre 2011)

Découverte de molécules à potentiel thérapeutique : la Fondation Jérôme Lejeune dépose un brevet (17 novembre 2011)

Discours de Jean-Marie Le Méné,

Président de la Fondation Jérôme Lejeune

8 décembre 2011

Chers Amis,

Cette deuxième édition du Prix Sisley-Jérôme-Lejeune est d'abord pour moi l'occasion de remercier très chaleureusement la famille d'Ornano grâce à laquelle cette prestigieuse manifestation scientifique a pu être créée.

La synergie de la fondation Sisley et de la fondation Jérôme Lejeune puise à la même source : l'excellence. Nous nous félicitons de ce rapprochement né de la même volonté de servir une cause qui le mérite tant du fait de son illustre fondateur – Jérôme Lejeune – que du désintéret dont souffrent les patients atteints de déficiences intellectuelles d'origine génétique.

C'est aussi l'occasion de vous dire que cette nouvelle édition est placée sous le signe de l'international. Depuis un an, particulièrement, la fondation Jérôme Lejeune y est entrée de plain-pied et son activité s'en trouve très marquée :

- 2011 est l'année des Journées internationales Jérôme Lejeune (2^{ème} édition) qui ont rassemblé à l'Institut Pasteur 250 des meilleurs scientifiques du monde sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique ; ces journées, organisées avec talent par le Dr. Henri Bléhaut ont confirmé que nous avons bel et bien pénétré dans l'ère des essais cliniques au bénéfice de nos patients ;
- 2011 est l'année du lancement d'une fondation Jérôme Lejeune aux Etats-Unis chargée, notamment, de financer les nombreux projets de recherche américains déjà soutenus depuis de longues années par notre fondation française ; ce chantier, dont plusieurs « ouvriers » américains sont là ce soir, est confié au pilotage de notre directeur Thierry de la Villejégu ; déjà l'accueil enthousiaste du nom même de Jérôme Lejeune, par nos cousins d'outre-Atlantique, est un encouragement très fort ;
- 2011 est l'année du couronnement par le Prix Sisley-Jérôme-Lejeune de la magnifique carrière internationale du Pr. William Mobley ; ce grand savant américain l'a largement consacrée à la trisomie 21 et ceci dans une perspective thérapeutique, comme l'exige le règlement de notre prix

et surtout l'esprit de Jérôme Lejeune. Cette fidélité nous a d'ailleurs conduits à demander au Pr. William Mobley de présider la commission scientifique de notre nouvelle fondation américaine. Nous le remercions d'avoir accepté ce poste important. Qu'il me soit donc permis de féliciter le lauréat, mais aussi le jury présidé le Pr. Jean-Marie Saudubray, ancien chef de service de pédiatrie métabolique à l'hôpital Necker. Nous l'entendrons dans un instant faire l'éloge du lauréat.

Mais vous le savez, cette soirée est aussi consacrée à la remise de deux Prix-Jeunes-Chercheurs par la fondation Jérôme Lejeune.

Il sera décerné ce soir d'une part à Mlle Simonetta Bandiera, jeune étudiante italienne, qui pourra ainsi poursuivre ses brillants travaux. Sa directrice de thèse, le Dr. Alexandra Henrion-Caude de Necker, n'aura aucun mal à nous expliquer à quel point l'exploration d'une régulation spécifique de la mitochondrie par les microARNs est une hypothèse séduisante, originale et simple qui ouvre un vaste champ de stratégie thérapeutique applicable à la Trisomie 21.

Le Prix-Jeunes-Chercheurs sera décerné aussi à M. Nicolas Panayotis ; son directeur de thèse, le Pr. Jean-Christophe Roux de la Timone à Marseille, se fera un plaisir de nous présenter les résultats originaux de ce doctorant qui permettent de mieux appréhender les bases cellulaires et moléculaires du modèle murin du Syndrome de Rett ; je rappelle que nous recevons en consultation à l'Institut Jérôme Lejeune des patients atteints de ce syndrome.

Je ne voudrais pas terminer sans saluer les deux lauréates 2010 du Prix Sisley-Jérôme-Lejeune, Mmes Mara Dierssen et Nathalie Cartier qui nous ont fait l'honneur d'être là ce soir pour s'associer à l'hommage rendu à leur successeur. Cette amitié au service de la persévérance scientifique et médicale est un encouragement pour tous, patients, parents, professionnels.

Je vous remercie et donne, sans plus tarder, la parole à Mme d'Ornano.

Jean-Marie Le Méné

Président de la Fondation Jérôme Lejeune

Discours d'Isabelle d'Ornano,

Présidente de la Fondation Sisley

8 décembre 2011

Devant des chercheurs éminents tels que vous, ces quelques mots se limiteront à féliciter le Professeur William Mobley de l'Université San Diego de Californie, Lauréat, cette année, du Prix Sisley-Jérôme Lejeune.

Quitte à me répéter, je voudrais redire combien la personnalité profondément humaine, mais peut-être tout simplement exceptionnellement profonde, du Professeur Lejeune, nous avait touchés, mon mari et moi-même, lors de nos rencontres.

Sa découverte de la Trisomie 21 déboucha, malgré lui, non pas sur la recherche d'un traitement, mais sur une sélection des bébés à naître.

La recherche d'un traitement de la Trisomie 21 fut alors en France pris en charge, je crois, exclusivement par la Fondation Jérôme Lejeune, créée en sa mémoire et ne bénéficiant d'aucune aide de l'Etat.

Le Prix International Sisley-Jérôme Lejeune vient récompenser cette recherche.

Il fut remis la première année au Professeur Mara Dierssen, brillante généticienne espagnole, pour sa recherche thérapeutique sur la Trisomie 21. Elle a été la première, avec le Professeur Mobley et la Fondation Jérôme Lejeune, à rendre ces traitements imaginables et à avoir le courage d'initier un essai clinique sur une molécule pouvant améliorer les capacités intellectuelles et la durée de vie des enfants atteints de cette pathologie. Le docteur Nathalie Cartier a été associée au Prix pour ses avancées exceptionnelles en thérapie génique.

Cette année les membres du Jury ont décidé à l'unanimité de décerner le « Prix International Sisley-Jérôme Lejeune » au Professeur William Mobley, de renommée mondiale, pour récompenser ses travaux d'envergure sur la recherche d'un traitement efficace contre la Trisomie 21.

Professeur de Pédiatrie et de Neurologie et Docteur es Sciences, William Mobley est aujourd'hui responsable du Département de Neurosciences de l'Université de Californie à la Faculté de San Diego.

Il est particulièrement impliqué dans les recherches sur les maladies neurodégénératives et la neurobiologie de la Trisomie 21.

Ses travaux sont clairement orientés vers la recherche de traitements. Il a été précurseur dans la recherche sur les anomalies de plusieurs neuromédiateurs observées dans la Trisomie 21, en particulier le GABA et la noradrénaline.

Ses études pourraient aussi déboucher sur des résultats concernant d'autres maladies de l'intelligence, comme la maladie d'Alzheimer, qui est une autre forme de déficience intellectuelle, et obtenir ainsi une résonance mondiale.

Nous félicitons donc le Professeur Mobley pour ses recherches, et, pour terminer, je voudrais dire que ce Prix vient aussi saluer la Fondation Jérôme Lejeune, déterminée à relever tous les enjeux éthiques et à tracer la voie d'une science et d'une médecine respectueuses de la vie.

Isabelle d'Ornano,

Présidente de la Fondation Sisley

Présentation des Prix scientifiques Sisley - Jérôme Lejeune

Depuis sa création, la *Fondation Jérôme Lejeune* a joué un rôle précurseur dans le développement de la recherche thérapeutique pour les déficiences intellectuelles d'origine génétique, et notamment pour la trisomie 21. Validés par son conseil scientifique, plus de 400 travaux de recherche ont été financés en 15 ans, en France et à l'international, permettant de faire progresser la connaissance sur ces pathologies et de commencer à définir des stratégies thérapeutiques.

La *Fondation Jérôme Lejeune* a la volonté de donner plus de visibilité à ces travaux pour informer des progrès de la recherche et favoriser de nouveaux talents. C'est pourquoi elle attribue pour la 2^{ème} année deux prix :

Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2011

La *Fondation Jérôme Lejeune* a créé le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune pour **promouvoir la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique**. Ce prix récompense un chercheur dont les travaux ont contribué à faire avancer significativement la recherche thérapeutique sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique. La *Fondation Sisley* a généreusement accepté de soutenir et financer ce Prix pour un montant de 20 000 €.

Ce Prix témoigne de la volonté de la *Fondation Jérôme Lejeune* et de la *Fondation Sisley* de **dynamiser et d'encourager la recherche thérapeutique** en récompensant des travaux réalistes et ambitieux dans le domaine des maladies génétiques de l'intelligence qui restent incurables aujourd'hui.

Par ailleurs, ce Prix permettra de **faire connaître l'état d'avancement de la recherche de traitements** auprès des familles concernées et de l'ensemble de la société.

Le Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune 2011

Le Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune a été créé par la *Fondation Jérôme Lejeune* avec pour principal objectif de **susciter de nouvelles vocations de chercheurs pour la recherche thérapeutique** dans le domaine de la déficience intellectuelle d'origine génétique.

Aujourd'hui, en France, peu de chercheurs s'orientent dans cette voie. **Ce champ d'investigation a besoin d'être encouragé en complément de celui de la recherche fondamentale.**

En soutenant les études de deux thésards en France, la *Fondation Jérôme Lejeune* encourage leur engagement dans cette voie de recherche, convaincue que ces initiatives seront source d'innovations scientifiques pour la recherche française.

Les lauréats des Prix scientifiques Sisley - Jérôme Lejeune 2011

- **Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2011**

Cette année, les membres du jury ont décidé à l'unanimité de décerner le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune au **Professeur William MOBLEY**, de renommée mondiale, pour récompenser ses travaux novateurs sur la recherche d'un traitement contre la trisomie 21. Professeur de pédiatrie à l'Université de San Diego et Docteur en Sciences, il est responsable depuis 2009 du département des neurosciences de l'Université de Californie à la Faculté de Médecine de San Diego. Il est particulièrement impliqué dans les recherches sur les maladies neurodégénératives et la neurobiologie de la trisomie 21. William Mobley a été précurseur dans la recherche sur les anomalies de plusieurs neuromédiateurs observées dans la trisomie 21, en particulier le GABA et la noradrénaline (cf.lexique).

Le travail accompli par William Mobley et son équipe ces dernières années ont permis de dégager trois pistes de traitement du déficit cognitif des personnes trisomiques :

- **L'inhibition des récepteurs GABA-A dans l'hippocampe**

Pour ce projet, des essais cliniques sont en préparation avec un agoniste inverse des récepteurs GABA-A, alpha 5 subunit.

- **L'inhibition des récepteurs GABA-B**

L'équipe de William Mobley cherche à tester dans les travaux en cours la capacité à inverser les effets du surplus de neurotransmission GABAergique en inhibant les récepteurs GABA-B (sans bien sûr provoquer l'arrêt total de ces neurotransmissions).

- **L'inhibition du canal potassium Girk2**

Récemment, l'équipe a constaté que l'excès du gène Girk2, observé dans les modèles animaux de trisomie 21, existait également dans la maladie d'Alzheimer et provoquait une dégénérescence des neurones en partie responsable des troubles rencontrés par les patients Alzheimer. Ce lien établi, William Mobley en a conclu qu'en essayant de traiter les trisomiques, il pourrait par la même occasion diminuer le risque d'Alzheimer chez ces patients. Ce projet est encore au stade initial de développement, l'équipe ne disposant pas encore d'inhibiteurs spécifiques. Cependant, elle espère établir au plus vite une collaboration qui permette de trouver et de tester des composants sur des souris modèles de trisomie.

Les membres du jury du Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2011

Le Président du jury est le **Professeur Jean-Marie SAUDUBRAY** – Professeur honoraire de Pédiatrie, Université René Descartes Paris, Hôpital Necker Enfants-Malades, Les autres membres du jury sont :

- **Dr Henri BLEHAUT** – Directeur de la recherche de la Fondation Jérôme Lejeune,
- **Dr Nathalie CARTIER** – Directeur de recherche INSERM, Hôpital St-Vincent de Paul,
- **Pr Mara DIERSSEN** – Chef du groupe d'analyse neurocomportementale du Centre de régulation génomique (CRC) de Barcelone et lauréate du 1^{er} Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2010,
- **Pr Pierre KAMOUN** – Chercheur émérite, Président du conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune,
- **Dr Marie-Claude POTIER** – Chargée de recherche CNRS

- **Le Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune 2011**

Cette année, les deux lauréats du Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune ont été récompensés pour leurs travaux particulièrement intéressants dans la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique. Ces deux jeunes chercheurs ont été choisis pour la qualité et le sérieux de leurs travaux, réalisés dans 2 unités françaises réputées de génétique médicale et fonctionnelle. Les deux lauréats sont :

- **Simonetta BANDIERA**, étudiante en doctorat (3^{ème} année) au département de génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement (INSERM U781) à l'Hôpital Necker Enfants Malades.
Directeur de thèse : Pr Alexandra HENRION-CAUDE
Chef du service : Pr Arnold MUNNICH

Simonetta BANDIERA cherche à identifier des microARNs qui s'expriment dans la trisomie 21 et les anomalies mitochondriales qui pourraient être améliorées.

Ses travaux de thèse concernent l'exploration d'une hypothèse séduisante, originale et simple qui consiste en la tentative de régulation spécifique des mitochondries par les microARNs. Ce n'est que très récemment qu'a été identifié le rôle des microARNs qui agissent sur 30 à 90% des gènes. Dans la trisomie 21, des anomalies ont aussi été constatées sur les microARNs et les mitochondries.

Les résultats acquis sont en cours de publication et constituent une base moléculaire pertinente pour permettre de mieux comprendre et de moduler, par le biais de microARNs, le stress oxydant et les atteintes mitochondriales associés à la trisomie 21.

- **Nicolas PANAYOTIS**, étudiant en doctorat de génétique humaine (3^{ème} année) au sein de l'unité de génétique médicale et génomique fonctionnelle (INSERM U910), à la Faculté de Médecine de La Timone à Marseille.
Directeur de thèse : Pr Jean-Christophe ROUX
Chef du service : Pr Nicolas LEVY

Nicolas PANAYOTIS a mené pendant trois ans avec talent et succès une recherche sur le syndrome de Rett et sur les pathologies associées à des mutations du gène MECP2

Ces maladies rares de l'enfant entraînent des anomalies cognitives dont le spectre clinique va du retard des acquisitions avec autisme, à l'encéphalopathie sévère.

Grâce à des projets menés avec compétence et à ses connaissances en neurophysiologie, ce jeune chercheur a obtenu des résultats très originaux. Il a pu, en particulier et grâce à l'exploration de modèles murins, disséquer les mécanismes neurobiologiques conduisant à des troubles moteurs et cognitifs chez les souris modèles de syndrome de Rett, et ainsi proposer des cibles thérapeutiques. Sur ces modèles souris, il a ainsi testé des molécules thérapeutiques agissant sur le déficit noradrénergique.

Il s'est avéré que des mécanismes qu'il a pu identifier dans le déficit noradrénergique au niveau du bulbe rachidien et le trouble de la dopamine (substance chimique qui sert de neurotransmetteur dans le cerveau), peuvent être rencontrés dans la trisomie 21. Ses recherches pourraient donc en plus permettre des avancées en matière de compréhension de cette maladie.

Les membres du jury des Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune 2011

Le Président du jury est le **Professeur Pierre KAMOUN** – Président du conseil scientifique de la *Fondation Jérôme Lejeune*,

Les autres membres du jury sont :

- **Dr Henri BLEHAUT** – Directeur de la recherche de la Fondation Jérôme Lejeune,
- **M. Henri COUSSE** – Membre du conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune,
- **Pr Bernard KERDELHUE** – Directeur de recherche au CNRS,
- **Dr Marie-Geneviève MATTEI** – Professeur des Universités, Génétique médicale du développement,
- **Pr André MEGARBANE** – Professeur des Universités, Génétique médicale,
- **Dr Clotilde MIRCHER** – Praticienne à l'Institut Jérôme Lejeune, Génétique médicale,
- **Pr Marie-Christine MOUREN-SIMEONI** – Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent,
- **Pr Vincent des PORTES** – Professeur des Universités, Neuropédiatrie.
- **Dr Marie-Claude POTIER** – Directeur de recherche au CNRS,
- **Dr Aimé RAVEL** – Praticien à l'Institut Jérôme Lejeune, Pédiatrie et Génétique médicale,
- **Pr Pierre ROUBERTOUX** – Professeur des Universités, Génétique et Neurosciences,
- **Dr Daniel SATGE** – Anatomo-pathologie,
- **Dr Emilie SCHLUMBERGER** – Neuropédiatrie,
- **Pr Pierre-Marie SINET** – Directeur de recherche au CNRS,
- **M. Charles de TAISNE** – Directeur du Développement chez Sanofi-Pasteur

Les avancées de la recherche thérapeutique : focus sur la trisomie 21

La recherche d'un traitement de la déficience intellectuelle pour la trisomie 21 avance aujourd'hui significativement. Les études actuelles s'orientent vers deux directions majeures :

1/ Agir sur le génotype de la trisomie 21, en modulant des gènes surexprimés du chromosome 21, directement ou par modification de l'activité des protéines synthétisées par ces gènes.

2/ Agir sur les phénotypes de la trisomie 21, en particulier sur les dysfonctionnements observés au niveau des neurotransmetteurs cérébraux.

- **Agir sur le génotype**

Plusieurs gènes du chromosome 21 sont candidats pour la déficience intellectuelle, appartenant ou non à la zone critique de ce chromosome (zone dénommée DSCR pour Down Syndrome Critical Region). Ces gènes étant portés par le chromosome 21, ils sont présents en trois exemplaires, au lieu de deux, dans le noyau de chaque cellule des patients porteurs de la trisomie 21. Ces gènes candidats sont par exemple RCAN (DSCR1), GIRK5, SYNJ1, etc. Parmi ceux-ci, deux gènes – DYRK1A et CBS - codant pour des enzymes du même nom, font l'objet de programmes de recherche. Le principe, dans les deux cas, est de trouver l'inhibiteur de ces enzymes.

Ces gènes codent respectivement pour l'enzyme DYRK1A et pour l'enzyme CBS (cystathionine béta-synthase). Autrement dit, ils sont à l'origine de la synthèse (production) de ces enzymes. Celles-ci régulent des réactions biochimiques très importantes dans la cellule. Dans le contexte de la trisomie 21, ces gènes étant présents en quantité excessive, ils induisent un excès de synthèse de ces enzymes qui lui-même provoque d'importantes perturbations dans les réactions biochimiques de la cellule, y compris au niveau du cerveau. Inhiber l'activité excessive de DYRK1A et de la CBS devrait donc améliorer le fonctionnement cellulaire et, en conséquence, atténuer la déficience intellectuelle des personnes atteintes de trisomie 21.

> Programmes sur DYRK1A

Le gène DYRK1A du chromosome 21, lorsqu'il est surexprimé, provoque des altérations cognitives chez des souris modèles de trisomie 21 (souris Ts65Dn). Il est probable que l'hyperfonctionnement de ce gène ait les mêmes conséquences chez l'homme porteur d'une trisomie 21. Il est donc envisagé de freiner l'excès d'activité de l'enzyme DYRK1A en l'inhibant. Plusieurs voies d'inhibition de l'enzyme DYRK1A sont à l'étude. Ces différentes pistes sont conduites, avec le soutien de la *Fondation Jérôme Lejeune* :

- L'inhibition directe du gène est envisageable par le biais de miRNA (micro ARN). Cette voie en est à ses tout débuts.
- La création de molécules inhibitrices de l'enzyme à partir de nouvelles entités chimiques. C'est le travail actuellement en cours sous la direction de Laurent Meijer à Roscoff (France).
- L'utilisation d'un inhibiteur naturel de l'enzyme DYRK1A, l'EGCG (gallate d'épigallocatechine). Suite à des essais concluants chez la souris menés à Paris VII par le Pr Jean Delabar, le Pr Mara Dierssen a lancé au printemps 2010 la phase pilote d'un essai clinique sur des patients trisomiques 21. Le Pr Mara Dierssen, généticienne à l'Université de Barcelone a été récompensée pour ses travaux par le 1^{er} Prix scientifique international Sisley – Jérôme Lejeune (édition 2010).

LA TRISOMIE 21 EN CHIFFRES

- 2 enfants trisomiques naissent chaque jour en France.
- 1^{ère} cause de déficience intellectuelle d'origine génétique.
- 1 enfant conçu sur 700 est atteint de trisomie 21.
- Plus de 50 000 personnes atteintes de trisomie 21 en France, une maladie d'origine génétique mais non héréditaire qui peut toucher n'importe quel enfant conçu.

En septembre 2011, les résultats de cette première phase clinique pilote ont démontré la nécessité d'affiner les outils d'évaluation. En parallèle de ce travail, la 2^{ème} partie de cet essai clinique est en cours de préparation pour 2012.

> Programme sur la CBS

Le programme CiBleS21 mobilise depuis son lancement près d'une vingtaine d'équipes de chercheurs qui travaillent en France, aux Etats-Unis, en Allemagne, en Espagne et en Inde. Plusieurs méthodes complémentaires sont poursuivies pour identifier une molécule susceptible d'inhiber la CBS.

Dans le cadre de ce programme, les équipes ont testé, depuis 2005, tous les médicaments déjà existants, 200 000 molécules d'origines végétales et 200 000 molécules de synthèse. Elles ont réalisé des screenings chimiques (ou criblage moléculaire) et des screenings virtuels sur informatique. Ces screenings chimiques ont permis d'identifier deux familles de molécules actives.

Depuis septembre 2005, les sociétés Idéalp Pharma puis Novalix travaillent en coordination avec la Fondation Jérôme Lejeune, dans le cadre du programme CiBleS21. C'est avec elles qu'a été conduit le travail de criblage moléculaire. L'une des familles de molécules identifiées vient d'être brevetée, l'étape suivante étant l'essai chez la souris.

- **Agir sur le phénotype**

> La transmission GABA

Plusieurs équipes de chercheurs ont démontré l'existence de troubles de la transmission nerveuse dans le cerveau de souris modèles de trisomie 21 (les Ts65Dn). Leurs études confirment que l'inhibition des récepteurs GABA, un neurotransmetteur (acide gamma-aminobutyrique : substance chimique libérée par les terminaisons nerveuses qui permet la transmission des informations d'une cellule à l'autre), entraîne une quasi-disparition de ces troubles, avec pour conséquence une restauration de la mémoire.

Dès 2006, William Mobley a montré l'intérêt d'inhiber la voie des récepteurs GABA. Suite à cette découverte plusieurs pistes ont été poursuivies en parallèle :

- le laboratoire Roche a annoncé très récemment, le 9 septembre 2011, le lancement d'un premier essai clinique avec une molécule agoniste inverse GABA-A.

- Cet été, une chercheuse française, Marie-Claude Potier, a publié le 21 juin 2011 dans la revue scientifique *Journal of Psychopharmacology* une étude portant sur une autre molécule inhibitrice de GABA-A, l' $\alpha 51a$, montrant que les fonctions d'apprentissage et de mémoire de la souris ont été restaurées sans induire d'effet convulsivant ou anxiogène. Cette molécule a déjà fait l'objet d'un travail préliminaire par les laboratoires Merck. Marie-Claude Potier, qui a fait sa thèse de science sur ce sujet, estime que ses caractéristiques sont particulièrement intéressantes. De plus, le traitement prolongé par $\alpha 51A$ n'a pas causé d'altération histologique du cerveau, du foie ou du rein. Il est désormais possible d'envisager un essai clinique chez l'homme.

- Certaines équipes ont préféré avancer en développant une molécule directement disponible : le pentylène tétrazol. Cette molécule a l'avantage d'être déjà bien connue, mais pourrait entraîner des effets secondaires.

Présentation des organisateurs



Créée en 2007 pour regrouper les actions caritatives menées par l'entreprise et développer de nouveaux projets, la *Fondation Sisley* développe des projets qui relèvent de cinq champs d'activité : social, culture, éducation, santé, environnement.

La *Fondation Sisley* est une fondation d'entreprise abritée à la Fondation de France.

Depuis sa création, la Fondation a participé au financement de plusieurs projets notamment :

- Dans le cadre du Mécénat d'Art : Restauration complète de la fresque et de la voûte de l'église polonaise de Paris (**Eglise Notre Dame de l'Assomption**) réalisée par Charles Delafosse, rue Saint Honoré 75008 Paris.
- Soutien des actions de l'association un Avenir Ensemble, dont l'objet est de parrainer de jeunes boursiers méritants et de les accompagner jusqu'au premier emploi,
- Soutien de l'« association Elisabeth d'Ornano pour le trouble du déficit de l'attention et pour l'hyperactivité », dont l'objet est d'informer et d'aider parents et enseignants sur les problèmes d'hyperactivité chez l'enfant,
- Restauration complète de **la Bergerie des Faucons** : structure d'accompagnement des jeunes en difficultés - gérée par l'Association du Père Guy Gilbert - située dans les gorges du Verdon
- Soutien de l'association la Vie de plus belle, qui organise des ateliers de soin et de maquillage en milieu hospitalier, auprès de femmes atteintes de cancer,
- Réalisation d'un centre biodiesel dans l'île indonésienne de Sumba, dans le cadre d'un projet mené par la Sumba Foundation. Ce centre permet de créer des ressources pour les fermiers locaux, payés pour ramasser des noix de coco.
- Soutien à l'association Nature et Aventure qui organise des vacances culturelles pour des enfants de quartiers défavorisés, à Gennevilliers et Asnières, et pour des enfants handicapés
- Diverses bourses d'études (Insead, Institut d'Etudes catholique de Paris...),
- Achat de matériels médicaux pour des hôpitaux polonais.

www.sisley-cosmetics.com

En 1959, le Pr Jérôme Lejeune, médecin et chercheur, a découvert l'origine génétique de la trisomie 21. A sa suite, la *Fondation Jérôme Lejeune*, reconnue d'utilité publique, agit pour les personnes atteintes de déficiences intellectuelles d'origine génétique (trisomie 21, Williams-Beuren, X-fragile, maladie du cri du chat, autres trisomies, monosomies, retards mentaux inexpliqués...). Au service des malades et de leur famille, la *Fondation Jérôme Lejeune* poursuit trois objectifs : chercher, soigner, défendre.

Pionnier en France de la recherche et des soins en faveur des personnes atteintes de trisomie 21 et de déficiences intellectuelles d'origine génétique, l'expertise de la *Fondation Jérôme Lejeune* dans le domaine de la recherche thérapeutique s'appuie sur son conseil Scientifique, présidé par le Pr Pierre KAMOUN, qui compte une vingtaine de membres issus de spécialités médicales et scientifiques diverses.

Les principaux axes de recherche de la *Fondation Jérôme Lejeune* sont les suivants : le soutien financier de projets de recherche internationaux, le développement de ses propres programmes, et la mise à disposition de ses connaissances et compétences au service de la communauté scientifique internationale. En 2010, son budget global pour la recherche représentait un montant de 2,6 millions d'euros.

1er acteur en France de la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique, la *Fondation Jérôme Lejeune* finance chaque année de 30 à 50 projets en France et dans le monde. Plusieurs pays participent à ces travaux : France, États-Unis, Italie, Espagne, Australie, Belgique, Grande-Bretagne, Suisse, Israël, Liban, etc. Ces projets relèvent de différents domaines de la recherche : fondamental, expérimental ou encore clinique, et sont orientés vers la recherche de traitements de la déficience intellectuelle.

La *Fondation Jérôme Lejeune* développe également ses propres programmes de recherche. En 2002, elle a lancé l'étude ENTRAIN évaluant l'effet d'un traitement à l'acide folinique sur les fonctions neurologiques de patients atteints de trisomie 21. Les résultats obtenus montrent un effet positif du traitement sur le développement psychomoteur de certains enfants. Cette étude a fait l'objet d'une publication début 2010 dans la revue scientifique PLoS ONE. En 2004, la Fondation a lancé le programme CiBleS21. Celui-ci vient d'aboutir au dépôt d'un brevet d'une famille de molécules à potentiel thérapeutique visant l'inhibition d'une enzyme en excès dans la trisomie 21, la cystathionine bêta-synthase (CBS). Enfin, en 2010, elle a lancé un programme sur des interactions protéines-protéines (InterPP) étudiant des gènes du chromosome 21 candidats pour la déficience intellectuelle, en collaboration avec un laboratoire spécialisé français et plusieurs équipes universitaires en France et aux USA, afin d'identifier de nouvelles pistes de recherche encore inexplorées.

La *Fondation Jérôme Lejeune* favorise les synergies et interactions entre membres de la communauté scientifique internationale pour tout ce qui concerne la recherche sur déficience intellectuelle d'origine génétique. Elle organise régulièrement des congrès scientifiques, dont « Les Journées Internationales Jérôme Lejeune » plus particulièrement orientées vers la recherche thérapeutique. Les dernières se sont déroulées fin mars 2011 à l'institut Pasteur à Paris. Par ailleurs, avec la collaboration volontaire de patients, elle a créé le centre de ressources biologiques BioJeL à l'*Institut Jérôme Lejeune* pour mettre à disposition des chercheurs du monde entier des matériaux génétiques de malades (ADN, ARN, plasma, cellules). Ainsi, à travers toutes ces actions, La *Fondation Jérôme Lejeune* met ses connaissances et compétences au service de la communauté scientifique internationale.

www.fondationlejeune.org

ANNEXE 1

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique : de quoi parle-t-on ?

Trisomie 21, X-fragile, syndrome de Rett, cri du chat, Williams-Beuren, monosomies, ces maladies ont en commun d'avoir une origine génétique et d'entraîner une déficience intellectuelle. Ces maladies génétiques peuvent affecter un seul ou plusieurs gènes. Leur gravité est très variable. Le déficit intellectuel lui-même peut être isolé, ou accompagné d'autres troubles, physiques ou comportementaux, comme les troubles autistiques.

Parfois, une anomalie perturbe le message génétique nécessaire au développement et à la vie de la personne. **Un seul gène ne fonctionnant pas ou fonctionnant trop fort peut entraîner des effets négatifs sur le système neurobiologique de la personne, et ainsi affecter ses facultés intellectuelles** : la mémoire, la maîtrise du langage, les capacités d'abstraction, de concentration, d'attention, la facilité à se repérer dans l'espace,

Le caryotype de la personne atteinte peut révéler un excès ou un défaut de chromosomes entiers, ou de morceaux de chromosomes, et donc de gènes. Par exemple la trisomie 21 est liée à un chromosome 21 surnuméraire. Les progrès des techniques génétiques ont permis de mettre en évidence des micro-délétions (défaut de gènes produisant une information génétique tronquée) qui sont à l'origine de syndromes spécifiques rares comme les syndromes de Williams-Beuren, de Smith-Magenis, d'Angelman, de Prader-Willi.

Par ailleurs, un gène peut aussi mal fonctionner, comme c'est le cas de l'X-fragile par exemple.

Le nombre d'anomalies génétiques entraînant une déficience intellectuelle est important : les scientifiques en ont répertorié à ce jour plusieurs centaines, et la liste est loin d'être close. Aujourd'hui, médecins spécialistes et chercheurs pensent qu'on ne connaît même pas la moitié des causes de retard mental d'origine génétique. Cependant, chaque personne atteinte est unique dans sa manière de supporter l'excès ou l'insuffisance de gènes.

Les objectifs de la recherche

Pourquoi traiter ? La déficience intellectuelle, qui touche les personnes atteintes de trisomie 21, constitue leur principal handicap. Elle les empêche d'être autonomes et d'être bien intégrées. Tous les patients avec un déficit intellectuel se trouvent confrontés aux mêmes difficultés. La finalité de la recherche sur les déficiences intellectuelles est donc de parvenir à prévenir et/ou à trouver un traitement qui améliore les fonctions intellectuelles des malades pour leur permettre d'acquérir davantage d'autonomie.

Améliorer les capacités intellectuelles : l'objectif de la recherche dans le domaine des maladies génétiques de l'intelligence est de prendre en charge la déficience intellectuelle et d'améliorer les capacités d'autonomie des personnes atteintes.

Développer des outils d'évaluation : des médecins, des psychologues et d'autres spécialistes, notamment à l'Institut Jérôme Lejeune qui comprend une consultation médicale spécialisée, travaillent à la mise au point et au développement d'outils d'évaluation pertinents pour les personnes déficientes intellectuelles.

ANNEXE 2

Lexique des termes scientifiques

ADN (DNA en anglais)

Acide désoxyribonucléique : constituant essentiel des chromosomes.

ARN (RNA en anglais)

L'acide ribonucléique, ou ARN, est une molécule biologique trouvée dans tous les organismes vivants. C'est une molécule très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs en général synthétisé dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie. Les cellules utilisent en particulier l'ARN comme un support génétique intermédiaire de nos gènes pour fabriquer les protéines dont elles ont besoin. L'ARN peut remplir de nombreuses autres fonctions et en particulier intervenir dans des réactions chimiques de la cellule. Dans la cellule, l'ARN est produit par transcription à partir de l'ADN situé dans le noyau. L'ARN est donc une copie d'une région de l'un des brins de l'ADN.

CBS

Trois lettres qui désignent l'enzyme cystathionine bêta-synthase, identifiée comme susceptible de jouer un rôle clé dans la déficience intellectuelle de la trisomie 21. Le gène de la CBS est situé sur le chromosome 21 humain et sur le chromosome 17 murin.

Chromosome

Les chromosomes contiennent le code de l'ensemble des caractères héréditaires propres à chaque personne. Ils sont constitués d'ADN. L'unité d'information génétique est appelée gène. Les 46 chromosomes sont répartis comme suit :

- 44 chromosomes s'organisant en 22 paires communes aux deux sexes, appelées aussi autosomes. Ces paires sont numérotées de 1 à 22 et ont la particularité de ne pas porter les gènes déterminant le sexe. Ces paires de chromosomes sont classées par taille, de la plus grande à la plus petite. Le chromosome 21 appartient donc à la 21ème paire ;
- 2 chromosomes sexuels qui déterminent le sexe : XX chez la femme et XY chez l'homme.

Co-cristallographie

Procédé qui consiste à cristalliser deux molécules accolées.

Cristallisation

Opération qui consiste à obtenir des cristaux en déshydratant une ou des molécule(s), comme on cristallise le sel en évaporant l'eau de mer. Cette opération vise à essayer de mieux connaître la structure d'une molécule.

Down syndrome

Terme anglais pour la trisomie 21.

EGCG

Epigallocatechine gallate (en français : gallate d'épigallocatechine). Il s'agit d'une molécule extraite du thé vert.

Gène

Un gène est une séquence de nucléotides dans un acide désoxyribonucléique (ADN, *cf ci-dessus*) qui définit la synthèse d'un acide ribonucléique (ARN, *cf ci-dessus*). Cet ARN peut lui-même définir la synthèse d'une protéine. On peut également définir un gène comme une unité d'information génétique.

Génome

Le génome représente l'ensemble du patrimoine génétique de chaque être humain. Il est composé de milliers de gènes (25 000 à 35 000 selon les estimations actuelles) répartis sur les 23 paires de chromosomes présentes dans le noyau de chacune des cellules de notre corps, au nombre de 70 000 milliards environ.

Chaque chromosome porte donc plusieurs centaines de gènes. Ces gènes sont les vecteurs de l'information qui permet aux cellules de se multiplier, de se différencier, et à tout l'organisme de se constituer, de grandir harmonieusement et tout simplement de fonctionner.

Génotype

Le génotype est l'ensemble ou une partie de l'information génétique d'un individu.

Hits

Molécules susceptibles d'avoir une activité pharmacologique.

MicroRNA

Petite molécule d'ARN, qui vient se coller sur l'ADN et module la synthèse codée par l'ADN.

Mitochondries

Micro-organites cellulaires qui constituent les « centrales énergétiques » de chaque cellule.

Modèles souris

Il existe des modèles souris de la trisomie 21, en particulier les souris Ts65Dn. Les gènes du chromosome 21 humain sont situés sur les chromosomes 16, 17 et 10 de la souris. L'objectif est donc de construire des souris trisomiques pour les segments de chromosomes portant les gènes du chromosome 21 humain. Les Ts65Dn sont ainsi trisomiques pour une grande partie du chromosome 16. Depuis quelques mois, les chercheurs ont à leur disposition des souris trisomiques à la fois sur les chromosomes 16, 17 et 10. Ces modèles aident beaucoup la recherche mais il ne faut cependant pas oublier qu'une souris et un homme sont très différents, en particulier au niveau de leur cerveau.

Neuromédiateurs

La transmission des messages entre les cellules nerveuses se fait par des neuromédiateurs comme l'acétylcholine, la noradrénaline ou le GABA (acide gamma aminobutyrique). Dans la trisomie 21, il y a un excès d'activité GABA qu'il faut donc diminuer et une insuffisance de la noradrénaline qu'il faut stimuler.

Norepinephrine

Terme anglais pour la noradrénaline.

Neurobiologie

C'est la biologie du système nerveux.

Phénotype

Le phénotype est l'ensemble des caractères observables (caractères anatomiques, morphologiques, biochimiques, moléculaires, physiologiques) d'un organisme.

Jeudi 8 décembre 2011 – 19H00

Remise des Prix scientifiques Sisley - Jérôme Lejeune 2011
« Encourager et développer la recherche sur les déficiences intellectuelles »

La remise des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune se déroulera pour sa deuxième édition, le 8 décembre prochain au Musée d'Histoire de la Médecine à Paris en présence des lauréats. Les prix scientifiques Jérôme Lejeune sont destinés à récompenser d'une part, un chercheur français ou international pour ses travaux sur les thérapeutiques autour des déficiences intellectuelles d'origine génétique⁽¹⁾ (Prix International Sisley - Jérôme Lejeune) et d'autre part, des jeunes chercheurs en France pour leurs travaux sur la même thématique (Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune).

Le Prix International Sisley - Jérôme Lejeune

Le Prix international Sisley - Jérôme Lejeune est cette année décerné à l'unanimité par les membres du jury, présidé par le Professeur Jean-Marie Saudubray (Professeur honoraire en pédiatrie, Université René Descartes et Hôpital Necker), au **Professeur William Mobley** (Université de Californie et Faculté de médecine de San Diego) pour récompenser ses travaux ambitieux sur la **recherche d'un traitement agissant sur la déficience intellectuelle de la trisomie 21 et des liens que peut présenter cette maladie avec la maladie d'Alzheimer**. Le Professeur William Mobley participera prochainement à la première étude clinique sur ce sujet. Le travail qu'a accompli William Mobley avec son équipe lui a permis de dégager plusieurs pistes de traitement pour améliorer les fonctions cognitives des personnes trisomiques.

La dotation s'élève à 20 000 euros pour ce Prix.

Le Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune

Le Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune sera remis à deux étudiants, jeunes chercheurs en France, pour soutenir leur sujet de thèse abordant la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique et les voies thérapeutiques à explorer.

La dotation est de 10 000 euros pour chacun des deux Prix.

«Le Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune» récompensera :

- **Madame Simonetta Bandiera**, étudiante de 3^{ème} année en doctorat au département de génétique et d'épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement au département de l'INSERM (U781) de l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris, pour ses travaux sur **l'identification des micros ARNs qui s'expriment dans la trisomie 21**,

- **Monsieur Nicolas Panyotis**, étudiant de 3^{ème} année en doctorat de génétique humaine au sein de l'INSERM (U910) à la Faculté de Médecine de La Timone à Marseille, pour ses travaux sur le **syndrome de Rett**.

Le jury des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune est composé de chercheurs institutionnels (CNRS, INSERM, AP-HP) et de scientifiques appartenant au département de la recherche de la *Fondation Jérôme Lejeune*⁽²⁾.

Confortée par le succès des dernières « Journées Internationales Jérôme Lejeune »⁽³⁾ qu'elle a organisées, la *Fondation Jérôme Lejeune* souhaite, par ces Prix, soutenir et encourager des travaux originaux dans ce domaine aujourd'hui insuffisamment exploré au regard de l'importance des enjeux qu'il représente et des voies thérapeutiques qui sont aujourd'hui envisagées par la communauté scientifique.

Créée en 2007, la *Fondation Sisley* développe des projets dans les domaines de la santé, du social, de la culture, de l'environnement, et de l'éducation. C'est dans ce cadre qu'elle s'associe à la remise de ces prix. Hubert et Isabelle d'Ornano, présidents de la *Fondation Sisley*, seront présents pour récompenser les lauréats 2011.

A propos :

⁽¹⁾ **Les déficiences intellectuelles d'origine génétique** regroupent des pathologies variées, rares ou non, héréditaires ou non, telles que l'*X fragile*, le syndrome de Rett, le syndrome de William-Beuren, la maladie du cri du chat ou encore la trisomie 21. Leur point commun réside dans le fait que ces maladies provoquent une déficience intellectuelle, plus ou moins marquée.

⁽²⁾ **La Fondation Jérôme Lejeune** est une fondation scientifique de recherche médicale pour le traitement des déficiences intellectuelles d'origine génétique, reconnue d'utilité publique et 1^{er} financeur en France de la recherche thérapeutique sur la trisomie 21. La Fondation Jérôme Lejeune développe ses propres programmes de recherche et finance chaque année des dizaines de projets de recherche en France et dans le monde. Elle poursuit trois missions : chercher un traitement, soigner les patients et défendre la vie et la dignité des patients.

⁽³⁾ **Les Journées Internationales Jérôme Lejeune** se sont déroulées à l'Institut Pasteur en mars 2011. Elles ont été l'occasion d'une rencontre entre des chercheurs internationaux multidisciplinaires. Ces journées scientifiques ont permis de faire le point sur les progrès vers des traitements ciblés des déficiences intellectuelles d'origine génétique.

Contact presse : Domitille Cournault / dcournault@fondationlejeune.org / 01 44 49 73 46

Découverte de molécules à potentiel thérapeutique pour la TRISOMIE 21 :

la *Fondation Jérôme Lejeune* dépose un brevet

Suite à la découverte d'une famille de molécules ayant une activité inhibitrice sur l'une des enzymes considérée comme responsable du retard mental de la trisomie 21, la *Fondation Jérôme Lejeune* vient d'effectuer le dépôt de brevet de ces molécules. Il s'agit du 1^{er} dépôt de brevet d'une famille de molécules à potentiel thérapeutique concernant l'inhibition de l'enzyme cystathionine béta-synthase. Dans la perspective de la journée nationale de la trisomie 21, cette nouvelle représente un pas de plus dans les récentes avancées relatives à la mise au point d'un traitement pour les déficiences intellectuelles d'origine génétique.

Initié et dirigé par la Fondation Jérôme Lejeune, CiBleS21 fait partie des 1^{ers} programmes mondiaux à visée thérapeutique pour la trisomie 21. Sa cible de recherche vise l'enzyme cystathionine béta-synthase (CBS) codée par le gène CBS présent sur le chromosome 21 et impliquée dans la déficience intellectuelle de la trisomie 21. Depuis son lancement en 2004, le programme CiBleS21 mobilise près d'une vingtaine d'équipes de chercheurs qui travaillent en France, aux Etats-Unis, en Allemagne, en Espagne et en Inde.

L'objectif de ce programme piloté par le Dr Henri Bléhaut, directeur de la recherche de la *Fondation Jérôme Lejeune*, est la mise au point d'un médicament permettant de traiter la déficience intellectuelle à partir de molécules ayant une activité inhibitrice sur l'enzyme CBS. Pour la première fois, une famille de molécules a été synthétisée puis identifiée par la *Fondation Jérôme Lejeune* comme ayant une activité inhibitrice et revêtant les propriétés requises pour une utilisation thérapeutique : efficacité, non toxicité, sélectivité, etc..

Par ailleurs, cette nouvelle découverte s'inscrit dans la lignée d'autres avancées majeures récentes, complémentaires et encourageantes pour le traitement de la trisomie 21 : lancement par le laboratoire Roche en septembre 2011 de la phase pilote d'un essai clinique agissant sur la neurotransmission GABA qui intervient dans les réactions biochimiques du cerveau ; et lancement d'un essai clinique en 2010 par la chercheuse espagnole Mara Dierssen sur l'efficacité de l'epigallocatechine gallate (présente dans le thé vert) identifiée par le chercheur français Jean Delabar comme inhibiteur d'une enzyme codée par le gène DYRK1A et impliquée également dans le développement cognitif. La *Fondation Jérôme Lejeune* participe activement à ce programme.

La découverte de cette famille de molécules et ce dépôt de brevet constituent donc pour la recherche thérapeutique sur la trisomie 21 une étape clé. **Cette étape couronne les efforts du programme de recherche CiBleS21** de la Fondation Jérôme Lejeune, et pose un jalon supplémentaire dans les dernières avancées sur la scène internationale.

En deux ans, de réels progrès ont été réalisés et, pour la première fois, des essais cliniques ont vu le jour. Il s'agit d'un véritable tournant comme en a témoigné en avril dernier le succès du **congrès scientifique des Journées Internationales Jérôme Lejeune**, réunissant 200 experts autour de ces questions qui suscitent l'intérêt croissant de chercheurs multidisciplinaires (génomique, neurologie, biochimie moléculaire, etc..).

Pionnier dans le développement de la recherche d'un traitement permettant d'augmenter la capacité cognitive des personnes trisomiques 21, la *Fondation Jérôme Lejeune* est également à l'origine des **Prix scientifiques Sisley-Jérôme Lejeune qu'elle remettra jeudi 8 décembre prochain** aux chercheurs dont les travaux font progresser la connaissance des ces pathologies et contribuent à faire avancer la recherche thérapeutique.