

Le point sur la recherche : MecP2

Parlons tout d'abord du génome : Le mot « génome » est la combinaison des mots « gène » et « chromosome ».

Génome : Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Le support matériel du génome est l'ADN, sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN.

Gène : Fragment d'ADN contenant toutes les informations nécessaires pour produire un ARN ou, le plus souvent, une protéine. Un gène correspond à une instruction à effectuer par la cellule.

Chromosome : Élément constitutif du génome, composé d'une longue molécule d'ADN. Le génome humain est constitué de 46 chromosomes (23 paires).

Au départ : Le syndrome de Rett

Andreas Rett, un pédiatre viennois, décrit ce syndrome pour la première fois en 1986. Il fallut une trentaine d'années pour comprendre les bases génétiques du syndrome de Rett, liés aux mutations du gène MECP2. Des mutations sur le gène MECP2 sont présentes dans 70 à 90% des cas de Rett. Il existe une hétérogénéité phénotypique du syndrome de Rett sans doute liée aux mutations de MECP2, aux mécanismes de l'inactivation de l'X et à d'autres mécanismes de régulation. MECP2 est situé sur le bras long du chromosome X (Xq28) : il suit donc le mode de transmission des maladies liées à l'X.

Un déséquilibre de l'activité synaptique est un des aspects majeurs du phénotype. Or, MECP2 joue un rôle crucial pour le développement (notamment post-natal) et le fonctionnement du système nerveux central. MECP2 est présent de façon ubiquitaire (peut être présent dans différents types de cellules humaines) dans les tissus humains, mais exprimé plus particulièrement au niveau du cerveau. MECP2 s'associe à plusieurs facteurs de transcription dont CREB1 et un grand nombre de gènes, surtout au niveau de l'hypothalamus. Il agit en tant que régulateur épigénétique (relatif à l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes), comme activateur ou répresseur de la transcription (en biologie la transcription un processus biologique qui consiste au niveau de la cellule à copier les régions de l'ADN en molécules d'ARN. L'ARN a un rôle essentiel dans les réactions chimiques des cellules...). Au niveau de l'hypothalamus, MECP2 agirait surtout en activateur de la transcription.

Le gène MecP2 produit une protéine dont on a encore aujourd'hui beaucoup de mal à mesurer le rôle exact. Depuis la découverte du gène MECP2, des recherches ont permis de comprendre le rôle de la protéine pour laquelle il code : celle-ci aurait **une fonction importante dans les neurones matures, dont elle favoriserait le fonctionnement harmonieux.**

De nombreuses mutations du gène MECP2 ont été identifiées. D'autres causent des maladies du développement cérébral différentes, qui peuvent toucher les deux sexes. Cette diversité d'entités cliniques incite les chercheurs à parler aujourd'hui de **MECP2-pathies**, c'est-à-dire un ensemble de maladies du fonctionnement cérébral qui partagent une composante génétique commune. Le syndrome de duplication du gène Mecp2 a été découvert en 2005.

Des équipes dirigées par Hilde van Esch (Belgique), Dr Zoghbi (USA), Dr Bienvenu (INSERM France) et Pr Vilard (INSERM France) ont entrepris une longue série d'études pour comprendre le

fonctionnement du gène MecP2. D'autres recherches sont effectuées en Grande Bretagne, en Allemagne et au Japon.

Historiquement, ces études concernaient principalement le syndrome de Rett d'une part et la duplication MecP2 d'autre part. Ce n'est que depuis quelques années que les laboratoires de recherche ont décidé de mutualiser leurs efforts en travaillant à la fois sur le syndrome de Rett et sur celui de la duplication MecP2.

Cette décision a permis de nombreuses avancées mais le travail est encore important et les résultats sont pour la plupart très décevants.

Partie 2

Cette proposition explorera l'utilisation d'une molécule comme drogue d'inverser les symptômes du syndrome de duplication MECP2, tout d'abord dans un modèle animal et plus tard dans les cellules provenant de patients.

Des données récentes montrent que MECP2, au niveau normal, est nécessaire pour bon fonctionnement neurologique postnatal. Réversibilité des symptômes a été démontrée dans un modèle murin du syndrome de Rett à la normalisation des taux de MECP2, mettant en évidence la plasticité potentielle surprenante du cerveau adulte après correction des mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces troubles. En collaboration avec ISIS Pharmaceuticals Inc., nous avons mis au point un médicament antisens qui peut de réduire les niveaux de MECP2 spécifiquement. Nous tout d'abord d'écran pour les médicaments spécifiques MECP2 plus efficaces in vivo à l'aide de nos souris MECP2-Tg1 et ensuite tester la capacité des médicaments sélectionnés pour inverser les symptômes chez les souris au niveau comportemental, moléculaire et électrophysiologique. Nous allons ensuite tester l'efficacité des médicaments en inversant le phénotype cellulaire et moléculaire des cellules neuronales dérivées de patients de duplication MECP2. Afin de générer des cellules neurales de la duplication de syndrome MECP2, biopsies de la peau ont été prises chez les patients et les cellules de la peau (fibroblastes) ont été dérivées et cultivés dans notre laboratoire. En collaboration avec le noyau de cellules souches humaines à Baylor, nous va reprogrammer les fibroblastes humains pour générer des cellules souches qui pourraient être alors re-se différencient en neurones.

Si nous établissons que normalisation des taux de MeCP2 par traitement avec le sauvetage de certains médicaments les traits de chevauchement, ce serait très excitant pour les familles de duplication MECP2. En outre, la mise en place d'un nouveau modèle cellulaire spécifique au patient de la maladie va ouvrir une nouvelle zone de recherche et un nouvel outil préclinique pour dépister les modulateurs des niveaux MeCP2.

Dr. Huda Zoghbi, Baylor College of Medicine

Consortium Mecp2

Université d'Edimbourg , Medical school (Harvard), Oregon Health and Science University

Comme toujours à RSRT, nos projets financés visent à développer des traitements efficaces et un traitement curatif pour le Syndrome de Rett. Mais parmi les obstacles principaux à atteindre cet objectif a été un manque de connaissances sur la protéine MeCP2 et comment il fonctionne. En 2011 RSRT a décidé de mener une expérience de la nôtre. Prendre trois laboratoires de renommée mondiale et leur donner les ressources financières nécessaires (\$ 5,5 millions attribués à ce jour) et les infrastructures pour s'attaquer à une question que personne n'a encore pas en mesure de répondre : en quoi consiste le MeCP2 protéine faire ?

Quatre ans plus tard, les membres du Consortium se rapprochent de cette réponse et ont fait des découvertes suivantes le long du chemin — découvertes qui pourraient s'avérer d'une valeur inestimable à comment nous allons finalement changer la vie des filles et des femmes affligées

On savait que MeCP2 se lie à l'ADN dans les cellules du cerveau, mais le Consortium a montré que MeCP2 a un partenaire de liaison, appelé NCOR, qui est connu pour faire taire des gènes. Ce qui est important, le Consortium a montré que les mutations qui perturbent la capacité de MeCP2 pour lier à NCOR sont associées de Rett chez les personnes, donc des progrès en faveur de la nature essentielle de cette interaction.

MeCP2 est modulée par la phosphorylation de la fonction normale du système nerveux.

Le Consortium a montré que la thérapie génique peut inverser les symptômes chez les souris femelles symptomatiques de Rett. Ce travail est activement suivi de près par un dédié « Gene Therapy Consortium » également financée par RSRT.

Encore travail inédit fait la lumière sur la question cruciale dont les gènes dans le cerveau sont contrôlés par MeCP2. Il peut être possible de cibler ces gènes via des médicaments spécifiques.