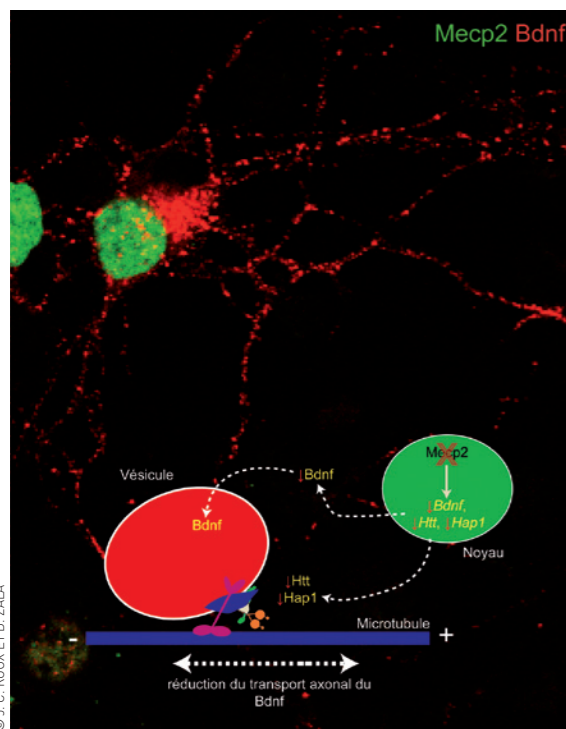


Syndrome de Rett

Lien inattendu avec la maladie de Huntington !



Altération de la dynamique de transport des vésicules de BDNF (rouge) due à la réduction de MECP2 (vert), dans des neurones corticaux de rat

Et si la chorée de Huntington et le syndrome de Rett étaient liés ? C'est ce que suggèrent les travaux de Jean-Christophe Roux et Laurent Villard, du laboratoire Génétique médicale et génomique fonctionnelle à Marseille (☛) et de Diana Zala et Frédéric Saudou de l'unité Signalisation, neurobiologie et cancer, à Paris (☛). Caractérisé par un trouble grave et global du système nerveux central, qui entraîne une déficience intellectuelle sévère et la disparition des mouvements coordonnés, le syndrome de Rett touche essentiellement les filles, avec une incidence de 1 sur 15 000 naissances. Ce n'est qu'entre 6 et 18 mois, après un développement normal, que les symptômes apparaissent. Le gène responsable, *MECP2*, a été identifié en 1999 : des souris porteuses de ce gène muté sont de bons modèles animaux de la maladie. Chez ces rongeurs, on constate un déficit en *brain-derived-neurotrophic-factor* (BDNF), un facteur essentiel au développement et au bon fonction-

nement des neurones. Aujourd'hui les scientifiques ont découvert que le produit du gène huntingtine, celui-là même responsable de la chorée de Huntington, maladie neurodégénérative héréditaire qui se traduit par des mouvements anormaux, était aussi impliqué. Cette protéine intervient lors du transport de molécules dans les axones. Les chercheurs ont donc administré aux souris de la cystéamine, une molécule qui agit justement sur les mécanismes de transport axonal. Résultat : une durée de vie prolongée et une fonction motrice améliorée. Un espoir pour les petites patientes ? La cystéamine est autorisée par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis et utilisée en clinique pour le traitement d'une autre maladie rare de l'enfant, la cystinose, affectant le fonctionnement des enzymes de digestion intra-cellulaire. J.C.

☛ Unité 910 Inserm/Aix-Marseille 2, Génétique médicale et génomique fonctionnelle
 ☛ Unité 1005 Inserm/Paris 11, Signalisation, neurobiologie et cancer
 ☛ J.-C. Roux, D. Zala et al, *Neurobiology of Disease*, février 2012 ; 45(2) : 786-95

Dépression

Et un, et deux, et trois signaux !

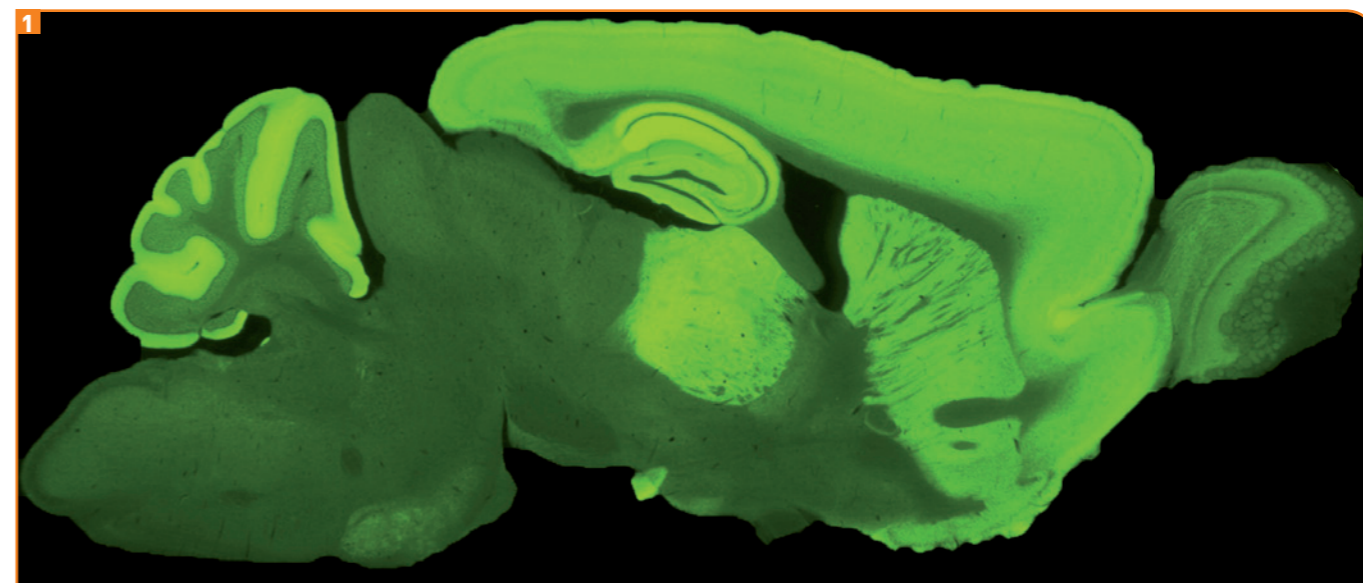
Encore du nouveau sur le mode d'action de l'antidépresseur Prozac. Son effet ? Augmenter dans le cerveau le taux de sérotonine, l'un des neurotransmetteurs essentiels aux communications entre les neurones et impliqué notamment dans les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou les troubles de l'humeur. Alors que l'on sait depuis longtemps que le Prozac provoque la genèse de nouveaux neurones dans l'hippocampe, les équipes de Jean-Marie Launay (☛) et d'Odile Kellermann (☛) dévoilent que c'est en provoquant la baisse d'un microARN, miR-16, que le médicament induit cette neurogenèse. Surtout, ils démontrent qu'il faut une action combinée de trois molécules-signaux, les protéines BDNF, Wnt2 et un médiateur lipidique PGJ2, pour induire cette chute et le développement de nouveaux neurones dans l'hippocampe. Un ou deux ne suffisent pas, le trio est nécessaire pour mimer l'action de ce médicament. Preuve de la pertinence de leur découverte : une augmentation des trois molécules est observée dans le liquide céphalo-rachidien de patients ainsi traités. Alors que la dépression touche 120 millions de personnes dans le monde, ces résultats offrent des pistes de recherche thérapeutique. J. C.

☛ Jean-Marie Launay : chef du service de Biochimie et biologie moléculaire, hôpital Lariboisière (Paris)
 ☛ Odile Kellermann : unité 747 Inserm/Paris 5, Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire
 ☛ J.-M. Launay et S. Mouillet-Richard et al. *Translational Psychiatry*, 1^{er} novembre 2011 (en ligne)

DESACQ ? comme Dédifférenciation

Il s'agit du processus biochimique qui permet à une cellule de perdre sa spécialisation : elle retrouve alors toutes les caractéristiques d'une cellule souche. Le procédé intéresse beaucoup les chercheurs, car une cellule dédifférenciée est alors capable de se transformer - de se différencier donc - en tout type cellulaire (musculaire, cardiaque, sanguin...), offrant ainsi des espoirs thérapeutiques dans de nombreux domaines. C'est tout l'objet des recherches menées à l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques. J. C.

www.istem.eu

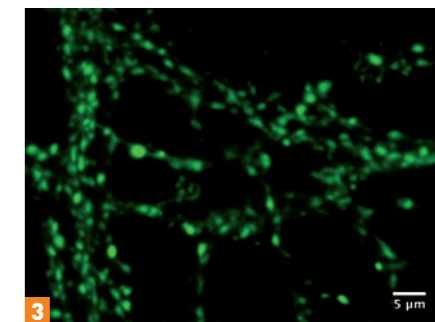


Neurosciences Venus met le glutamate en beauté

Où le glutamate se cache-t-il dans le cerveau ? Pour le savoir, Étienne Herzog (☛) et ses collègues de l'unité de physiopathologie des maladies du système nerveux central (☛) viennent de mettre au point un outil universel qui rend les zones riches en glutamate fluorescentes (en vert). Sur l'image 1, une coupe sagittale de l'encéphale de rat, la fluorescence est généralisée et signe l'ubiquité de ce neurotransmetteur (☛). La photo 2,

une coupe de rétine de rat, permet de repérer, à gauche, la présence de glutamate dans les extrémités présynaptiques des photorécepteurs de la rétine, ces

neurones qui perçoivent la lumière et transmettent l'information aux cellules bipolaires. Ces dernières vont ensuite la faire suivre aux cellules ganglionnaires, qui vont projeter vers le reste du cerveau : leur échange au niveau des synapses est mis en évidence par la fluorescence à droite. Comment les scientifiques sont-ils parvenus à marquer ainsi les zones riches en glutamate ? En insérant un fragment d'ADN codant pour une protéine fluorescente, Venus, dans le gène codant pour VGLUT1, une protéine qui assure le transport du glutamate dans les vésicules synaptiques. Accumulées à l'extrémité d'un neurone, elles stockent le neurotransmetteur, prêtes à relarguer leur contenu dans l'espace intersynaptique quand elles en reçoivent le signal. Grâce à son étiquette fluorescente, VGLUT1 peut



être localisée sans problème, donc le glutamate aussi. Sur l'image 3, une culture de neurones, les chercheurs ont montré qu'ils pouvaient marquer individuellement ces boutons synaptiques de l'ordre du micromètre. Quel est l'intérêt de cette avancée ? « Grâce à notre marquage, d'autres équipes pourront étudier les dysfonctionnements éventuels du système glutamatergique dans certaines pathologies, telles que la maladie de Parkinson ou de Huntington », souligne Étienne Herzog. J.C.

☛ Étienne Herzog : UMR 5297 CNRS/Bordeaux 2, Institut interdisciplinaire de neurosciences
 ☛ Unité 952 Inserm/Paris 6
 ☛ É. Herzog et al. *The Journal of Neurosciences*, 26 octobre 2011 ; 31(43) : 15544-15559

Neurotransmetteur

Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone.

