



2^e Prix international
Sisley-Jérôme Lejeune

DOSSIER DE PRESSE

Remise des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune 2011

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

*Musée de l'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

- **Présentation des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune**
Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2011
Les Prix Jeune Chercheur Jérôme Lejeune 2011
- **Les lauréats des Prix scientifiques Sisley – Jérôme Lejeune**
- **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

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 apparue dans la petite enfance.

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 France.

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 en est encore au stade initial de développement, l'équipe ne disposant pas encore d'inhibiteurs spécifiques. Cependant, cette équipe espère établir au plus vite une collaboration qui puisse permettre de trouver et de tester des composants sur des souris modèles de trisomie.

Les membres du jury

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 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

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 bêta-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 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 screening chimiques (ou criblage moléculaire) et des screening 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 Professeur 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 financeur 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'acquiescer 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 béta-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. Le phénotype résulte en grande partie de l'expression du génotype.