

Paris le 12 octobre 2010,

## **Information presse**

### **Une mutation génétique directement impliquée dans la schizophrénie**

L'équipe de Marie Odile Krebs, directrice de l'équipe « Physiopathologie des maladies psychiatriques » au sein de l'Unité Inserm 894 « Centre de psychiatrie et neurosciences » à l'hôpital Sainte-Anne et Professeur de Psychiatrie à l'Université Paris Descartes, et celle du Dr Guy Rouleau de l'Université de Montréal viennent d'identifier une mutation génétique rare à l'origine d'une forme de schizophrénie. Cette mutation altère de manière significative une protéine impliquée dans le fonctionnement des synapses des neurones. Même s'il est évident que les chercheurs n'ont pas découvert « le gène » de la schizophrénie, le fait que cette mutation apparaisse *de novo* (c'est-à-dire sans antécédent familiaux) et soit associée à un réel dysfonctionnement dans le cerveau la rend intéressante pour mieux comprendre cette maladie très handicapante.

Ces travaux ont été publiés le 1<sup>er</sup> octobre dans la revue « *Biological Psychiatry* »

La schizophrénie est une maladie mentale qui affecte environ 500 000 patients en France. Elle débute généralement entre 15 et 25 ans. La complexité de cette affection et la difficulté à identifier son origine ont des conséquences lourdes sur le plan humain et en termes de handicap. D'un point de vue clinique, la maladie se traduit par des hallucinations et des délires menant à la désintégration de la personnalité, et à la perte du contact avec la réalité. Deux tiers seulement des malades voient leur état de santé amélioré par les traitements mais ceux-ci n'ont pratiquement pas d'effets sur les troubles cognitifs associés, qui sont la principale source de handicap de ces patients.

### **Une maladie complexe alliant composante génétique et environnementale**

Puisque l'hérédité de cette maladie est importante, les chercheurs se sont attelés pendant longtemps à lui découvrir une origine génétique...avec des résultats en demi-teinte. Suite aux modélisations issues des études familiales, et aux études portant sur l'ensemble du génome, il a été peu à peu admis qu'il n'existait pas de gènes à effet majeur et que la schizophrénie résulterait d'une combinaison de variations génétiques fréquentes dans la population, chacune ayant un effet mineur, interagissant entre elles et avec des facteurs de l'environnement. Certaines études ont suggéré qu'un petit nombre de gènes dysfonctionnels (une dizaine) seraient nécessaires chez un individu pour déclarer la maladie mais plusieurs centaines de gènes (voire milliers) pourraient être en cause dans l'ensemble de la population. Pourtant ces hypothèses ne permettent pas de rendre compte de toutes les situations.

### **Un nouveau séquençage à haut débit**

Pour essayer d'y voir plus clair, des chercheurs de l'Université de Montréal en collaboration avec un consortium international auquel participent les chercheurs français de l'Inserm (Synase to Disease, S2D) ont séquencé entièrement 1000 gènes impliqués dans le fonctionnement des synapses neuronales. Pourquoi ceux-ci en particulier ?

Des études précédentes avaient souligné la présence d'anomalies dans certains gènes impliqués dans le fonctionnement des synapses qui délivrent le glutamate, un neurotransmetteur nécessaire aux fonctions cérébrales d'apprentissage et de mémorisation.

Un grand nombre de patients atteints de schizophrénie et leurs parents ont été inclus dans l'étude. Ils ont été sélectionnés comme n'ayant pas d'histoire familiale de troubles

psychiatriques afin d'augmenter les chances de découvrir des mutations *de novo* (non présentes chez les parents).

Au cours de ce travail, les chercheurs ont pu identifier des mutations dans deux gènes en particulier : le gène de la kinésine 17 d'une part et le gène de la protéine SHANK3 d'autre part. D'une manière générale ils ont aussi pu observer un excès de mutations *de novo* qui seraient à même d'expliquer l'apparition de la maladie chez ces patients. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un rôle du système glutamatergique dans la schizophrénie. En effet, la kinésine 17 est une protéine directement impliquée dans le transport d'éléments nécessaires au bon fonctionnement de la synapse.

L'implication de mutations *de novo* dans l'apparition de la maladie permet d'expliquer un certain nombre de cas sans antécédents familiaux et fournit une première explication à la persistance de la maladie malgré le manque de descendance. Pour les chercheurs, « *il est clair que ces mutations rares ne rendent pas compte de l'intégralité des cas de schizophrénie. Mais ces résultats sont néanmoins essentiels car ils identifient clairement un mécanisme en cause dans la maladie.* »

#### **Pour en savoir plus :**

##### ***De Novo Truncating Mutation in Kinesin 17 Associated with Schizophrenia***

Julien Tarabeux, Nathalie Champagne, Edna Brustein, Fadi F. Hamdan, Julie Gauthier, Mathieu Lapointe, Claudia Maios, Amélie Piton, Dan Spiegelman, Édouard Henrion, Synapse to Disease Team, Bruno Millet, Judith L. Rapoport, Lynn E. DeLisi, Ridha Joober, Ferid Fathalli, Éric Fombonne, Laurent Mottron, Nadine Forget-Dubois, Michel Boivin, Jacques L. Michaud, Ronald G. Lafrenière, Pierre Drapeau, Marie-Odile Krebs, and Guy A. Rouleau

From the Center of Excellence in Neuromics of Université de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal Research Center, and the Department of Medicine (JT, JG, AP, DS, EH, RGL, GAR, Synapse to Disease Team), University of Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Institut national de la santé et de la recherche médicale Laboratory of Pathophysiology of Psychiatric Diseases, Center of Psychiatry and Neurosciences (JT, BM, M-OK), and University Paris Descartes, Centre d'Évaluation et de Recherche Clinique (JT, BM, M-OK), Sainte-Anne Hospital, Paris, France; Department of Pathology and Cell Biology and Le Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central (NC, EB, ML, CM, PD, Synapse to Disease Team) and Research Center, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, and Department of Medical Genetics (FFH, JLM), Université de Montréal, Montreal, Quebec Canada; Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie, Centre hospitalier Guillaume Régnier, Rennes, France; Child Psychiatry Branch (JLR), National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland; The Boston Veterans Affairs Healthcare System (LED), Harvard Medical School, Brockton, Massachusetts; Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry (RJ, FF), and Department of Psychiatry, Montreal Children's Hospital (EF), McGill University, Montreal, Quebec, Canada; Centre de Recherche Fernand-Séguin (LM), Hôpital Rivière-des-Prairies, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada; and Canada Research Chair on Child Social Development, Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment (NF-D, MB), Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

##### ***Biological psychiatry octobre 2010***

*Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une thèse en co-tutelle entre l'Université Paris Descartes et l'Université de Montréal et dans le cadre du Laboratoire International Associé liant l'équipe du Dr C Néri (U894, CPN) au centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. La partie française a été réalisée au sein du réseau national ReFaPsy, soutenu par la Fondation Pierre Deniker.*

#### **Contact chercheur :**

##### **Marie Odile Krebs :**

Directrice l'équipe « Physiopathologie des maladies psychiatriques » au sein de l'Unité Inserm 894 « Centre de psychiatrie et neurosciences »

Tel : 01 45 65 80 84

Email : [marie-odile.krebs@inserm.fr](mailto:marie-odile.krebs@inserm.fr)