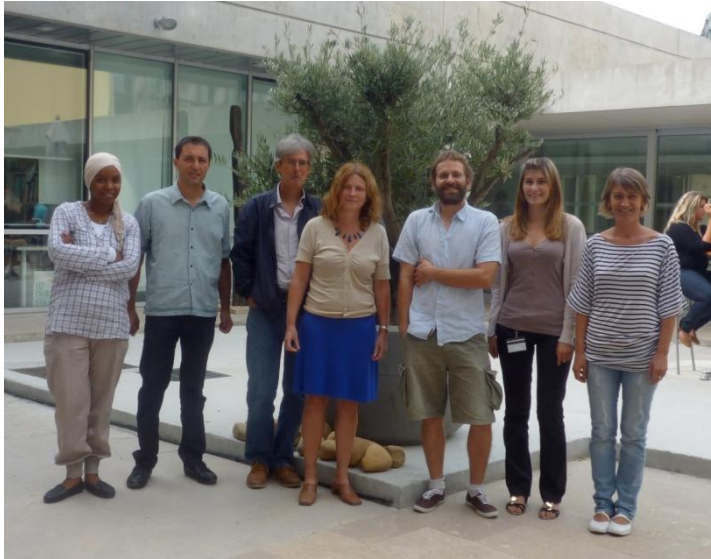


## Point d'avancement des travaux de Françoise Muscatelli (DR CNRS, INSERM U901) et de son équipe

C'est avec grand plaisir que je vous informe que les soutiens financier et moral apportés par Prader-Willi France se concrétisent par des résultats prometteurs.

Je voudrais aussi souligner que notre équipe (photo ci-jointe) est actuellement constituée de 2 chercheurs (F. Muscatelli, DR CNRS et S. Bauer, CR, CNRS) et de 2 enseignants-chercheurs (V. Matarazzo, MCU et K. Dudley, PU) statutaires, et de personnel contractuel (étudiants, une assistante ingénieur : F. Schaller).



De gauche à droite : N. Oumar (étudiante), V. Matarazzo, K. Dudley, F. Muscatelli, S. Bauer, E. Goubert (étudiante) et F. Schaller.

### Résumé des travaux antérieurs

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie orpheline neurodéveloppementale. C'est une pathologie complexe et évolutive qui se manifeste par un ensemble de symptômes physiologiques, endocriniens, comportementaux, et cognitifs; les patients nouveau-nés montrent dès la naissance des « difficultés d'adaptation à leur environnement », tel qu'un défaut du comportement alimentaire avec une activité de succion déficiente. La cause du SPW est génétique. C'est l'absence d'expression de la copie paternelle de plusieurs gènes d'une même région qui en est responsable, la copie maternelle de ces gènes étant normalement inactive. Notre équipe a participé à la caractérisation de deux gènes candidats pour le SPW, *Necdin* et *Magel2*, grâce à la création de modèles murins déficients pour chacun de ces gènes. En particulier, l'étude des souris *Magel2* mutantes nous a permis de révéler un symptôme pathologique vital qui est corrélé aux symptômes présents chez les patients Prader-Willi : une absence d'initiation de l'activité de succion, qui entraîne la mort de 50% des nouveau-nés mutants à la naissance. Cette activité de succion peut être restaurée par une injection d'ocytocine exogène juste après la naissance, permettant de sauver la totalité des nouveau-nés. De plus, les mutants *Magel2* qui survivent spontanément (50%) présentent des troubles de l'apprentissage spatial et du comportement au stade adulte, qui sont corrigés par une injection d'ocytocine chez l'adulte (résultats non publiés). Nos résultats indiquent donc que le système ocytocinergique est déficient chez les souris *Magel2* mutantes. Notre projet vise à comprendre pourquoi et comment le

système ocytocinergique est perturbé chez les souris *Magel2* mutantes, à la naissance et chez l'adulte. Nous rechercherons également si l'injection d'ocytocine chez le nouveau-né mutant permet de corriger les altérations comportementales observées chez l'adulte. Les retombées de cette étude ouvrent une porte thérapeutique pour les personnes porteuses du SPW ou d'autres pathologies.

### **Projet en cours**

Nos précédents résultats indiquent donc que le développement et le fonctionnement du système ocytocinergique est perturbé en l'absence de *Magel2*. Nous mettons en évidence d'une part, un rôle crucial de l'ocytocine dans le comportement alimentaire à la naissance (Schaller et al., 2010), et d'autre part, que les défauts de développement et/ou de fonctionnement du système ocytocinergique provoquent des conséquences à long terme qui s'expriment au stade adulte (résultats non encore publiés).

Il est important de rappeler que l'équipe du Pr. M. Tauber à Toulouse, en collaboration avec l'équipe du Dr D. Thuilleaux de Hendaye, a pu mettre en évidence qu'une administration d'ocytocine par voie nasale chez des patients Prader-Willi (24 jeunes adultes ou adolescents) améliore considérablement le comportement de ces personnes. En particulier, une augmentation significative dans la confiance aux autres est observée, ainsi qu'une diminution de la tristesse, un comportement plus calme et une diminution des conflits avec autrui (Tauber et al., 2011). Cette étude préliminaire révèle un effet positif de l'ocytocine sur le comportement de ces patients et va être renouvelée. Par ailleurs, confortée par nos résultats chez les nouveaux nés souris *Magel2* KO, l'équipe du Pr. Tauber, avec laquelle nous sommes en étroite collaboration, a entrepris de démarrer une étude sur des nouveau-nés Prader-Willi. Une administration intranasale d'ocytocine a été délivrée à ces patients et leur comportement de succion a été étudié. Ces résultats ne sont pas encore publiés.

Nos travaux actuels ont pour but de voir si, chez la souris, a) l'administration d'ocytocine post-natale à des effets à long terme, et b) d'identifier les défauts du système ocytocinergique à la naissance et ultérieurement.

#### **a) Effet à long terme de l'injection d'ocytocine chez le nouveau-né mutant**

Suite à ces résultats encourageants chez les patients Prader-Willi, une de nos priorités a été de tester si l'administration d'ocytocine chez des souriceaux nouveau-nés *Magel2* KO pouvait certes sauver ces nouveau-nés en restaurant un réflexe de succion mais surtout si un comportement normal pouvait être restauré chez ces individus à l'âge adulte. Ces expériences ont nécessité différentes mises au point (doses, manipulation des nouveaux nés...).

Finalement, nous avons injecté une dose d'ocytocine chez des nouveaux nés *Magel2* KO et des contrôles, issus de la même portée, pendant 7 jours, la première injection étant faite entre 3h et 5h après la naissance. Ces nouveau-nés ont tous survécu et les mâles mutants (14) et contrôles (12) ont été envoyés à Strasbourg à l'Institut de la Clinique de la Souris pour subir une analyse comportementale à l'âge adulte (4 mois). Après une mise en quarantaine de ces animaux, une partie des tests a été réalisée en janvier, l'autre partie sera faite d'ici mi-février.

Ces résultats permettront de conclure ou non à un effet à long terme, sur le comportement adulte, de l'injection d'ocytocine chez des nouveau-nés.

#### **b) Les défauts du système ocytocinergique chez les souris déficientes pour *Magel2***

Nous souhaitons caractériser ces défauts à la naissance et ultérieurement chez l'adulte afin de voir si nous pouvons les corriger sur du long terme, après une administration d'ocytocine.

Pour cette étude, il est très important de disposer d'une souris déficiente pour le gène *Magel2* uniquement dans les neurones qui produisent l'ocytocine. Il fallait donc construire une nouvelle souris génétiquement modifiée et c'est ce que l'on a pu faire grâce à l'aide financière de PWF, en finançant la société Genoway qui nous a aidés pour cette construction. Je tiens aussi à remercier cette société qui, prenant en compte le fait que ce projet était financé par une association de malades, a fait une offre commerciale intéressante.

Après deux ans de travaux nous avons aujourd'hui ce modèle de souris (voir photo) au laboratoire et nous allons entreprendre son étude.

Françoise Muscatelli

