

SYNDROME DE WOLFRAM

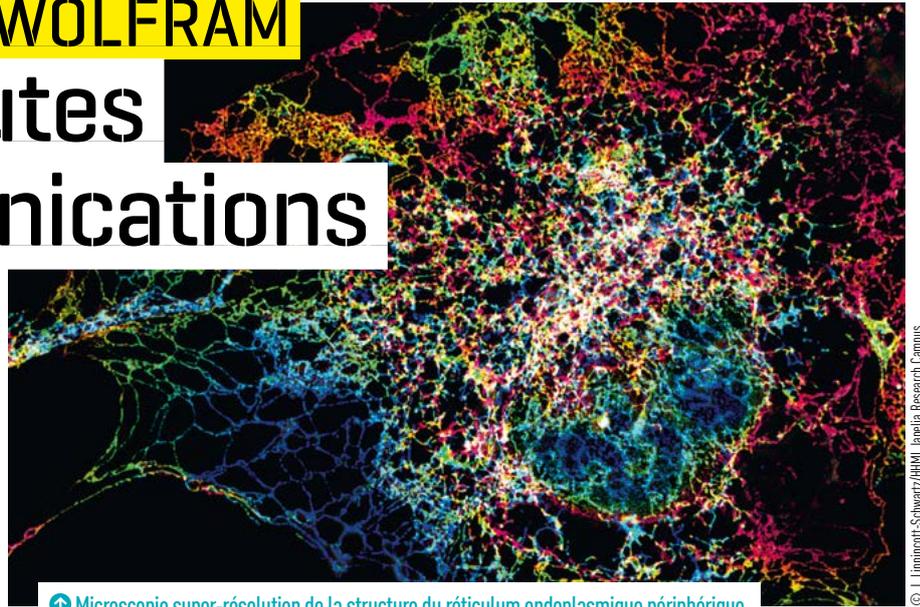
Rétablir toutes
les communications

L'équipe de Benjamin Delprat a identifié un moyen de réhabiliter le dialogue entre deux types d'organites à l'intérieur de nos cellules — le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Cette découverte dessine une stratégie thérapeutique pour le syndrome de Wolfram, une maladie rare associée à un décès prématuré.

Le syndrome de Wolfram de type 1 est une maladie génétique neuro-dégénérative rare, très invalidante.

Les malades souffrent dès l'enfance d'un diabète sucré de type 1, et plus tard, vers l'adolescence, de troubles de la vision et de l'audition qui peuvent conduire à la cécité et à la surdité. Ils présentent aussi des atteintes neurologiques responsables de détresse respiratoire et de « fausses routes » alimentaires, qui sont souvent fatales avant l'âge de 35 ans. À l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible. Mais l'équipe de Benjamin Delprat du laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, à l'université de Montpellier, propose aujourd'hui une stratégie thérapeutique prometteuse, qui corrige un mécanisme biologique identifié auparavant par le chercheur.

En effet, la maladie se déclare suite à des mutations du gène *WFS1* (pour *Wolfram Syndrome 1*) qui code la wolframine, une protéine située au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE), l'un des principaux composants de la cellule. Entre autres rôles, le RE fournit les ions calcium – des molécules de calcium chargées positivement – qui permettent aux mitochondries, les « centrales énergétiques » des cellules, de fonctionner correctement. « Nous avons

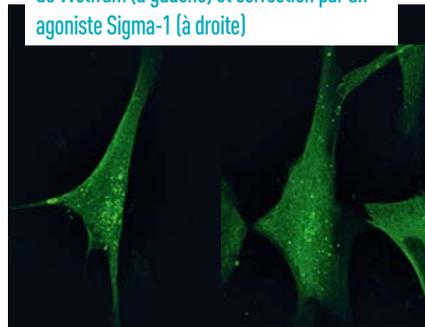


Microscopie super-résolution de la structure du réticulum endoplasmique périphérique

montré, dans des cellules de malades, que la communication entre ces deux organites cellulaires se fait mal. Faute de calcium, les mitochondries dysfonctionnent, et les cellules dégèrent », relate Benjamin Delprat. Suite à cette observation, l'équipe montpelliéraine s'est mise en quête d'une solution pour rétablir le transfert de calcium au niveau des points de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries : les MAM (pour *mitochondria-associated ER membranes*).

Les chercheurs ont ensuite concentré leurs efforts sur un composant clé de ces MAM, le récepteur Sigma-1 (Sig-1R). La raison ? Cette protéine régule l'activité d'un autre récepteur, l'InsP3R (pour *inositol trisphosphate receptor*), qui inter-

Augmentation de l'autophagie dans les fibroblastes de patients atteints du syndrome de Wolfram (à gauche) et correction par un agoniste Sigma-1 (à droite)



© Alberto Danese

vient dans le passage des ions calcium. En outre, Sig-1R peut être activé par de petites molécules, comme le PRE-084, communément manipulé en recherche. Après l'avoir utilisé in vitro sur des cellules de patients, l'équipe a observé une amélioration significative du fonctionnement des mitochondries. Puis, les chercheurs l'ont administré à des souris et à des poissons-zèbres modèles du syndrome de Wolfram ; les symptômes locomoteurs et cognitifs des animaux se sont alors atténués, et leur humeur, adoucie. « Activer Sig-1R pourrait donc constituer une stratégie thérapeutique prometteuse, assure Benjamin Delprat. Néanmoins, le PRE-084 ne peut pas être utilisé chez les humains ; nous devons maintenant identifier de nouvelles molécules qui possèdent un effet similaire, et avec lesquelles nous pourrions traiter les malades. Nous en avons déjà testé plusieurs centaines sur notre poisson-zèbre modèle ! Une dizaine se sont révélées de bonnes candidates. Elles devront ensuite faire leurs preuves dans le modèle murin, et la plus prometteuse sera développée en clinique. » Une affaire à suivre !

Françoise Dupuy Maury

Benjamin Delprat : unité 1051 Inserm/Université de Montpellier

C. Angebault et al. *Sci Signal.*, 23 octobre 2018 ; doi : 10.1126/scisignal.aag1380

L. Crouzier et al. *Sci Transl Med.*, 9 février 2022 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abb37