

Paris, le 30 avril 2004.

Information presse

Des progrès importants dans la compréhension du mécanisme moléculaire du syndrome de Coffin-Lowry, une maladie génétique rare.

Les mécanismes moléculaires du syndrome de Coffin-Lowry, une maladie génétique caractérisée par un retard mental et des anomalies du squelette, ont été en partie élucidés par les équipes d'André Hanauer (CNRS-Inserm-Université Louis Pasteur)(1) et de Gérard Karsenty (2). Ces résultats, publiés dans la revue *Cell* du 30 avril 2004, ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour cette maladie. Plus largement, ils permettront une meilleure compréhension de l'ostéogenèse et de ses dysfonctionnements, par exemple dans l'ostéoporose.

Le syndrome de Coffin-Lowry (CLS) est une maladie génétique extrêmement invalidante qui affecte beaucoup plus sévèrement les garçons que les filles et touche environ une naissance sur 50 000. Il est caractérisé par un retard mental sévère et un retard de croissance osseuse qui se traduit par diverses anomalies du squelette (petite taille, dysmorphie faciale, déformations de la colonne vertébrale et du thorax). Le gène *RSK2*, dont les mutations sont à l'origine de cette maladie, est localisé sur le chromosome X. Il code pour une protéine-kinase (enzyme qui modifie les protéines par phosphorylation) qui relaie, à l'intérieur des cellules, certains signaux extracellulaires, notamment ceux induits par les facteurs de croissance contrôlant la prolifération cellulaire. Pour autant, les mécanismes physiopathologiques de la maladie sont loin être élucidés.

Grâce à la réalisation de souris modèles du syndrome de Coffin-Lowry, les groupes de Gérard Karsenty et d'André Hanauer ont pu reconstituer la cascade d'évènements qui va de la mutation du gène *RSK2* aux anomalies osseuses. En effet, ils ont identifié l'une des cibles de phosphorylation de *RSK2*. Il s'agit d'ATF4, un facteur de transcription (protéine qui contrôle l'expression des gènes) indispensable à la maturation des ostéoblastes, les cellules responsables de la synthèse osseuse, et à la synthèse de collagène de type I, qui représente 90% de la masse organique osseuse.

Ces données obtenues chez la souris suggèrent que la mutation du gène *RSK2* induit une diminution du nombre d'ostéoblastes matures chez les patients atteints du syndrome de Coffin-Lowry CLS, provoquant une réduction de la masse osseuse. D'autre part la déficience en collagène explique la dégradation progressive des propriétés biomécaniques des os et les déformations squelettiques, en particulier au niveau des vertèbres soumises à de fortes contraintes.

Ces résultats vont ouvrir la voie au développement de nouvelles approches thérapeutiques du syndrome de Coffin-Lowry, mais également permettre une meilleure compréhension de l'ostéogenèse, dont le dysfonctionnement est aussi en cause dans l'ostéoporose.



Les souris mutantes pour RSK2 présentent un retard de croissance par rapport aux souris normales.

Référence :

ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology : implication for Coffin-Lowry Syndrome. Yang X., Matsuda K. , Bialek P. , Jacquot S. ¹, Masuoka H.C. , Schinke T. , Li L. , Brancorsini S. ¹, Sassone-Corsi P. ¹, Townes T.M. , Hanauer A. ¹ and Karsenty G.
Cell, 30 avril 2004. Vol. 117, p1-20.

- (1) : IGBMC : Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire : CNRS – Inserm - Université Louis Pasteur, Strasbourg.
(2) : Department of molecular and human genetics and bone disease program of Texas, Houston, USA.

Contact chercheur :

André Hanauer
Inserm U596 / IGBMC
Tél 03 88 65 34 00
andre@titus.u-strasbg.fr

Contact département sciences de la vie :

Françoise Tristani
Tél : 01 44 96 40 26
Courriel : francoise.tristani@cnrs-dir.fr

Contacts bureau de presse :

CNRS : Isabelle Tratner
Tél : 01 44 96 49 88
Courriel : isabelle.tratner@cnrs-dir.fr
Inserm : Séverine Ciancia
Tél : 01 44 23 60 86
Courriel : ciancia@tolbiac.inserm.fr