

ANXIÉTÉ

Découverte d'un mécanisme génétique de résilience

L'anxiété et les troubles associés touchent 28 % des adultes au cours de leur vie. Les connaissances en neurobiologie montrent qu'un stress peut induire des modifications profondes dans l'expression des gènes de plusieurs régions cérébrales impliquées dans les émotions, dont l'amygdale. Une équipe internationale, coordonnée par Valentina Mosienko de l'université de Bristol, a montré, in vivo chez la souris mâle, qu'un stress aigu (immobilisation

pendant 6 heures) entraîne la surexpression d'un micro-ARN (miR483-5p) dans les synapses[⚡] de la partie basolatérale de l'amygdale. En effet, cette petite molécule d'ARN[⚡] non codante a des effets anxiolytiques lorsqu'elle est surexprimée dans ce noyau cérébral et y induit une modification de la morphologie des neurones. Les chercheurs ont également identifié que cet effet anxiolytique repose sur le rôle répresseur de miR483-5p, augmenté à la suite d'un stress,

sur le gène *Pgap2*. Avant d'envisager l'utilisation de ce frein moléculaire à l'anxiété comme une cible thérapeutique, il est nécessaire, entre autres, de comprendre les cascades moléculaires consécutives à l'inhibition de *Pgap2* par ce micro-ARN. **J. P.**

⚡**Synapse.** Zone de communication entre les neurones

⚡**ARN.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

📄 M. Mucha *et al.* *Nat Commun.*, 25 avril 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-37688-2



© iMicro/Adobe Stock



LE POINT AVEC



© François Guéner

Anna Beyeler

chercheuse au Neurocentre
Magendie (unité 1215 Inserm/
Université de Bordeaux)
à Bordeaux

Les perspectives thérapeutiques de ces résultats semblent prometteuses. Que reste-t-il à faire avant d'envisager le développement d'une alternative aux anxiolytiques ?

Anna Beyeler : Des années de recherche préclinique sur des modèles animaux sont

encore nécessaires avant de transformer cette découverte en essais cliniques chez les patients. Bien que très intéressants, ces résultats ne sont qu'une première pierre à l'édifice de la compréhension du rôle des micro-ARN, et dans ce cas de miR-483-5p, dans les comportements anxieux et non anxieux, ainsi que dans la physiologie, à long terme.

Quelles sont les limites de cette étude ?

A. B. : Plusieurs points sont à compléter : le test d'anxiété du labyrinthe en croix surélevé et le modèle de stress de contention intense utilisés ici permettent d'évaluer les effets d'un stress aigu, mais ne sont pas des modèles de réponses pathologiques, donc de troubles anxieux. Notons par ailleurs que l'étude a été réalisée seulement chez des souris mâles, alors qu'il existe un dimorphisme sexuel de la prévalence des troubles anxieux, surreprésentés chez les femmes. Ainsi, il est indispensable de tester le rôle de miR-483-5p chez les rongeurs femelles avant d'initier des études cliniques. Enfin, il est également important de comprendre l'impact de ces altérations au sein de l'amygdale sur les circuits de neurones qui impliquent cette région,

comme les connexions avec le cortex insulaire ou le noyau de la strie terminale.

Comment ces résultats rejoignent-ils vos travaux sur l'anxiété ?

A. B. : Nous travaillons sur des modèles précliniques d'anxiété malade, chez les souris mâles et femelles, à l'échelle des circuits, en particulier sur les réseaux de neurones qui impliquent l'amygdale et le cortex insulaire. Des études moléculaires comme celle-ci sont des ressources précieuses pour construire une théorie plus complète sur les mécanismes sous-jacents aux troubles anxieux. En effet, la vulnérabilité aux troubles anxieux résulte de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et développementaux qui vont façonner notre cerveau. L'étude concomitante de ces différents facteurs est indispensable à la compréhension de ces maladies, et ainsi au développement de nouvelles approches thérapeutiques faisant appel à la pharmacologie, à la thérapie génique ou au *neurofeedback*, une interface cerveau-machine non invasive qui permet d'entraîner le cerveau à réguler son activité.

Propos recueillis par Julie Paysant