

Génétique humaine

M. Jean-Louis MANDEL, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Enseignement

En raison de la date tardive du décret de nomination (en date du 16 février 2004) et de la leçon inaugurale (13 mai 2004), seuls 4 cours ont été donnés, en juin 2004. Ils ont porté sur divers aspects de la génétique de retards mentaux liés au chromosome X, un domaine de recherche très actif, et où les connaissances ont progressé particulièrement rapidement ces dernières années.

Deux cours ont présenté le syndrome du retard mental avec chromosome X fragile (aspects cliniques et épidémiologiques, phénoménologie de la mutation par expansion de CGG, analyse fonctionnelle de la protéine FMRP déficiente dans ce syndrome). Ce syndrome est la cause la plus fréquente de retard mental monogénique. Il est responsable d'un retard mental modéré à sévère, associé à des troubles du comportement, chez environ un garçon sur 4 000 à 5 000, et d'un déficit cognitif en général moins marqué chez une fille sur 7 000. Ce syndrome a une histoire relativement récente, malgré sa fréquence assez élevée, en comparaison d'autres maladies liées au chromosome X telles que l'hémophilie ou la myopathie de Duchenne. En effet, la nature très hétérogène des étiologies de retard mental rendait très difficile l'identification d'entités spécifiques sur la seule base d'éléments cliniques. En 1977, les travaux de Sutherland ont permis de mettre en évidence de manière fiable l'anomalie chromosomique (présence d'un site fragile, dit folate-sensible, sur le chromosome X) qui donne son nom au syndrome, et de décrire les caractéristiques cliniques (physiques, comportementales et cognitives). Les études d'épidémiologie ont mis en évidence les caractéristiques très particulières de la transmission de cette maladie : le risque de retard mental paraissait augmenter dans les générations successives d'une même famille, dépendant du sexe du parent transmetteur de l'anomalie génétique. Une stratégie de « clonage positionnel » a permis d'identifier en 1991 une mutation instable responsable du syndrome, une expansion d'une répétition de triplets

CGG, affectant un gène de fonction alors inconnue (gène *FMR1*). Deux stades de l'expansion ont été décrits : la prémutation est une expansion modérée de la répétition (60 à 200 CGG) qui par transmission maternelle a un risque important de passage à la mutation complète, expansion plus importante accompagnée d'une méthylation locale de l'ADN, et entraînant une extinction de l'expression du gène *FMR1*. C'est l'absence de la protéine correspondante, FMRP, qui est responsable de la symptomatologie clinique. Les caractéristiques de ces expansions ont été décrites : rôle stabilisateur d'interruptions de la répétition par un triplet AGG, mise en évidence d'effets fondateurs inattendus dans les populations étudiées. La découverte de ces mutations a permis la mise au point de tests diagnostiques, notamment pour le conseil génétique dans les familles touchées par ce syndrome. Des approches de dépistage systématique dans la population générale sont proposées dans certains pays. De manière très inattendue, il a été décrit récemment des expressions cliniques tardives liées à la présence de la prémutation : ménopause précoce survenant chez 20 % des femmes porteuses, et surtout risque important d'apparition chez les hommes avec prémutation d'un syndrome neurodégénératif se traduisant par des tremblements, une ataxie et des troubles cognitifs, à partir de 50 ans, avec une pénétrance augmentant en fonction de l'âge (syndrome FXTAS pour « Fragile X tremor ataxia syndrome », décrit initialement par P. et R. Hagerman). Le syndrome FXTAS semble lié à une toxicité de l'ARN messager *FMR1* porteur de la prémutation (comme indiqué notamment par une modélisation dans la drosophile), et se traduit par la présence dans les neurones des patients atteints, d'inclusions nucléaires.

Le deuxième cours a porté sur l'analyse de la fonction de la protéine FMRP. C'est une protéine comportant des domaines de liaison aux ARN (domaines KH et RGG), que l'on retrouve associée aux polysomes via des complexes ribonucléoprotéiques (mRNP), y compris à des polysomes présents au niveau postsynaptique. Les propriétés de FMRP suggèrent un rôle dans le transport et le contrôle de la traduction de certains ARN messagers. L'analyse de l'interaction avec les ARN messagers a montré une reconnaissance spécifique de structures de type G-quartet. Mais de longues listes d'ARN messagers constituant des cibles potentielles, dérivées d'analyses transcriptomiques, doivent être validées par l'étude de l'effet de l'absence de la protéine FMRP sur la traduction ou la localisation des protéines correspondantes. FMRP a été récemment retrouvé associé au complexe RISC (RNA induced silencing complex), ainsi qu'à des micro-RNAs, et pourrait donc participer à l'inhibition traductionnelle de messagers spécifiques par cette voie. Des anomalies électrophysiologiques dans un modèle de souris KO pour le gène *FMR1* (augmentation de la LTD hippocampique) suggèrent l'implication d'une dysrégulation de récepteurs au glutamate (récepteur AMPA et récepteur métabotrope mGluR5), ouvrant la voie à des approches pharmacologiques.

Dans une autre approche, notre laboratoire a identifié des interacteurs protéiques de FMRP. L'un d'eux correspond à une famille de deux protéines (CYFIP

1 et 2) très conservées au cours de l'évolution, et qui établissent un lien avec la GTPase Rac1 et le complexe WAVE régulant le remodelage du cytosquelette d'actine. L'étude dans un modèle drosophile a confirmé l'existence d'interactions génétiques antagonistes entre Rac1 et CYFIP, et entre CYFIP et l'homologue de FMRP dans la drosophile, et l'importance de ces protéines dans le contrôle de la neurogenèse. Le remodelage du cytosquelette d'actine est notamment impliqué dans les phénomènes de maturation et de plasticité synaptiques, dont les observations neuroanatomiques suggèrent qu'ils sont subtilement altérés chez les patients avec X fragile (ou chez les souris invalidées pour le gène *FMRI*).

Quelques références récentes

Bardoni B., Mandel J.L. Advances in understanding of fragile X pathogenesis and FMRP function, and in identification of X linked mental retardation genes. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2002 ; 12 : 284-93.

Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci.*, 2004 ; 27 : 370-7.

Hagerman P.J., Hagerman R.J. The fragile-X premutation : a maturing perspective. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004 ; 74 : 805-16. Erratum in : *Am. J. Hum. Genet.*, 2004 Aug ; 75(2) : 352.

Jin P., Warren S.T. New insights into fragile X syndrome : from molecules to neurobehaviors. *Trends Biochem. Sci.*, 2003 ; 28 : 152-8.

Les aspects généraux des retards mentaux liés au chromosome X ont été évoqués dans un 3^e cours (épidémiologie, stratégie d'identification des gènes impliqués, fonctions des gènes déjà identifiés). De nombreuses études ont montré, tout au long du 20^e siècle, un excès d'enfants ou d'adultes de sexe masculin dans les écoles ou institutions pour handicapés mentaux (le ratio masculin/féminin se situant généralement dans un intervalle de 1,3 à 1,5). L'interprétation fut longtemps celle d'un biais sociologique (notamment par le grand généticien britannique Penrose). Ce n'est qu'à partir des années 1970 que l'idée d'un effet majeur de mutations de gènes situés sur le chromosome X s'imposa graduellement, comme susceptible de rendre compte de ces observations. L'individualisation du syndrome de retard mental avec X fragile et la reconnaissance de sa fréquence, ainsi que des études de génétique épidémiologique (en Australie et au Canada) furent des étapes importantes, en 1980-85, dans l'évolution des idées. Le retard mental lié au X (XLMR) fut divisé en deux catégories. Les retards mentaux dits syndromiques sont associés à un phénotype clinique reconnaissable (caractéristiques physiques ou biologiques, manifestations neurologiques etc.) plus ou moins spécifique : syndromes de Coffin-Lowry, de retard mental avec α thalassémie, maladie de Lesch-Nyhan avec déficit en enzyme HPRT, pour citer quelques exemples. De nombreux syndromes étaient décrits, quelquefois sur la base d'une seule famille. L'existence d'un phénotype spécifique permet en général d'utiliser

les approches de clonage positionnel pour identifier le gène correspondant, car on peut effectuer une cartographie génétique plus précise en analysant conjointement plusieurs familles atteintes d'un syndrome donné. L'identification des gènes a permis dans certains cas de reclasser plusieurs syndromes comme formes variantes liées à des mutations d'un seul gène : l'exemple du gène *ATRX* (retard mental lié au X avec α thalassémie) est particulièrement frappant, retrouvé associé à plus de 6 descriptions de syndromes. Mais il existait une proportion importante de familles avec retard mental lié au X qui ne paraissaient pas présenter de phénotype spécifique, définissant la catégorie de XLMR non syndromique. À partir des années 1990, il est apparu que cette catégorie était génétiquement très hétérogène, avec des estimations allant jusqu'à impliquer 50 ou même 100 gènes différents (Chelly et Mandel, 2001, Ropers *et al.*, 2003), et leur identification paraissait un objectif très difficile. Toutefois, l'utilisation de stratégies particulières (caractérisation d'anomalies du chromosome X, translocations ou microdélétions, associées à un retard mental), et surtout la mise en commun d'ADNs de familles avec XLMR et l'organisation de collaborations internationales, notamment dans le cadre d'un Consortium Européen, ainsi que le séquençage du génome humain et les progrès techniques pour la recherche de mutations, ont entraîné une explosion de résultats. Plus de 15 gènes mutés dans des formes non syndromiques de XLMR ont été identifiés dans les 5 dernières années. Ces gènes codent pour des protéines de fonctions très diverses et quelquefois mal connues : régulateurs transcriptionnels, voies de signalisation des GTPases Rho/Rac, fonctions métaboliques, etc.

Quelques conclusions peuvent être tirées de ces travaux récents. La distinction entre retard mentaux syndromiques et non syndromiques apparaît de plus en plus artificielle (« vanishing boundary »), car plusieurs gènes sont associés aux deux types de définition, avec des corrélations génotype/phénotype plus ou moins claires selon les cas. L'identification d'un gène permet quelquefois une réanalyse clinique des patients porteurs de mutations, qui met en évidence des caractéristiques communes (hypoplasie cérébelleuse et mutations du gène *OPHN1*). Il faut rappeler que les familles avec syndrome X fragile étaient caractérisées comme « non syndromiques » avant la caractérisation de l'anomalie cytogénétique et de manifestations cliniques fréquemment (mais pas systématiquement) associées. La contribution de chacun des nouveaux gènes identifiés comme cause de retard mental apparaît beaucoup plus faible (en général par un facteur de 10 à 20) que celle du syndrome X fragile. Un exemple particulièrement intéressant est celui du gène *ARX*, associé à toute une série de syndromes allant de la lissencéphalie avec anomalies génitales au syndrome de West (avec convulsions néonatales) ou à un retard mental avec dystonie des mains ou non syndromique. Une mutation fortement récurrente (duplication d'une séquence polyalanine) permet d'analyser la contribution de ce gène au retard mental chez les garçons. Si cette contribution est relativement importante dans des familles montrant un retard mental avec ségrégation liée au X, elle est très faible dans les cas sporadiques. Cette observa-

tion suggère que la contribution de formes monogéniques de retard mental lié au X au retard mental chez les garçons, est nettement plus faible que les 25 % qui étaient estimés pour rendre compte de l'excès de garçons atteints. Il reste donc à trouver des explications complémentaires : caractère multifactoriel avec participation de variants de gènes sur le chromosome X prédisposant au retard mental, ou de gènes exprimés dans le cerveau et présentant un dimorphisme du patron d'expression en fonction du sexe, ou encore plus grande sensibilité du cerveau masculin au cours du développement précoce (anténatal ou postnatal) ? (cf. Mandel et Chelly, 2004)

Le quatrième cours a porté sur deux syndromes particulièrement importants au plan clinique, et impliquant des anomalies directes ou indirectes du remodelage de la chromatine : le syndrome de Rett et le syndrome de Coffin-Lowry. Le syndrome de Rett atteint spécifiquement les filles (environ une sur 12 000), se traduisant par un arrêt du développement psychomoteur vers l'âge d'un à deux ans, et par des manifestations neurologiques. Le caractère quasi-uniquement sporadique de cette affection rendait l'identification du gène impliqué particulièrement difficile, et l'hypothèse la plus souvent formulée était celle d'une maladie dominante liée au X, avec létalité prénatale chez les garçons. À partir d'un très petit nombre de cas familiaux suggérant une localisation en Xq28, et une analyse systématique d'un grand nombre de gènes de cette région, H. Zoghbi et U. Francke ont identifié les mutations du gène MECP2, codant pour une protéine se liant à l'ADN méthylé (au niveau du dinucléotide CpG), et y recrutant des complexes de répression de la transcription. Ce gène est retrouvé muté chez 90 % des filles présentant une forme « classique » de syndrome de Rett. La spécificité d'atteinte des filles peut être maintenant expliquée par deux observations. Les néomutations du gène MECP2 surviennent très préférentiellement sur le chromosome X paternel, qui n'est pas transmis aux garçons. Ces mutations affectent préférentiellement des « points chauds » (hot spots) dans la séquence du gène, expliquant la fréquence relativement élevée de cette maladie. Les néomutations sur le chromosome X maternel, plus rares, peuvent être transmises aux enfants de sexe masculin, mais entraînent dans la plupart des cas une encéphalopathie néonatale sévère et un décès précoce, dans un tableau clinique très différent du syndrome de Rett. Des mutations n'inactivant que partiellement le gène MECP2 peuvent toutefois être retrouvées dans des formes de retard mental chez des garçons. Des modèles souris d'inactivation du gène MECP2 présentent des manifestations neurologiques et neuroanatomiques similaires à celles du syndrome de Rett, et permettront de mieux analyser les mécanismes physiopathologiques.

Le syndrome de Coffin-Lowry, également lié au chromosome X, est caractérisé par un retard mental en général sévère accompagné d'un tableau clinique évolutif assez caractéristique, comportant notamment des anomalies squelettiques d'évolution progressive. Il est dû à des mutations du gène RSK2, codant pour une protéine kinase de la voie de signalisation des facteurs de croissance. L'étude des cellules de patients ou de souris invalidées pour le gène RSK2 permettent

d'étudier le rôle de cette kinase dans la phosphorylation de facteurs de transcription ou de l'histone H3, dépendante de l'activation par des facteurs de croissance. Très récemment, l'étude sur le modèle souris a montré des anomalies de la croissance squelettique qui résultent de l'absence d'activation par RSK2 du facteur de transcription ATF4. Ce dernier est nécessaire pour la différenciation des ostéoblastes et la régulation de l'expression du collagène de type I, un constituant essentiel de la matrice osseuse.

Recherche

Le groupe de recherche en génétique humaine fait partie du département de Pathologie Moléculaire de l'IGBMC (Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 7104 du CNRS, INSERM et Université Louis Pasteur de Strasbourg/Unité INSERM 596). Des aspects de recherche clinique sont également développés dans le laboratoire hospitalier de diagnostic génétique du CHRU de Strasbourg, dirigé par J.-L. Mandel.

L'activité des équipes sous la responsabilité de J.L. Mandel a porté sur l'étude des mécanismes génétiques et physiopathologiques de maladies monogéniques neurologiques ou musculaires :

1) Syndrome de retard mental avec chromosome X fragile et fonction de la protéine FMRP.

2) Myopathie myotubulaire et analyse fonctionnelle d'une nouvelle famille de phosphoinositides phosphatases : les myotubularines.

3) Adréno-leucodystrophie et fonction des transporteurs peroxisomaux ABCD1 (ALDP) et ABCD2 (ALDRP).

4) Maladies neurodégénératives liées à des expansions de polyglutamine (maladie de Huntington, ataxie spinocérébelleuse SCA7).

1) Syndrome de retard mental avec chromosome X fragile et fonction de la protéine FMRP (avec B. Bardoni, A. Schenck, M. Castets).

Ce syndrome, la forme la plus fréquente de retard mental monogénique, est caractérisé par une mutation instable, expansion de répétition CGG méthylée, entraînant une répression transcriptionnelle du gène cible FMR1, codant pour la protéine FMRP (cf. résumé de l'enseignement). Cette protéine lie des ARN, notamment au sein de complexes ribonucléoprotéiques liés aux polysomes, et aurait un rôle de régulation de la traduction de certains ARN messagers. Afin de mieux caractériser la fonction et les mécanismes d'action de cette protéine, nous avons entrepris de caractériser des interacteurs protéiques. Certains de ces interacteurs sont de nouvelles protéines de fonctions inconnues, qui partagent avec FMRP la capacité de trafic entre le noyau et le cytoplasme (Bardoni *et al.*, 2003a et b). Nous avons plus particulièrement étudié, en étroite collaboration

avec le Dr. A. Giangrande (IGBMC), l'homologue unique dans la drosophile des protéines CYFIP1 et 2, identifiées précédemment comme interacteurs cytoplasmiques de FMRP, mais également comme interacteurs de la GTPase Rac1. Les études dans la drosophile ont montré la conservation des interactions dCYFIP-dFMRP, et dCYFIP-dRac1, le rôle important de dCYFIP dans la neurogenèse (les mutants perte de fonction de dCYFIP montrant à la jonction neuromusculaire un phénotype opposé aux mutants perte de fonction de dFMRP). Les analyses d'interaction génétique ont démontré l'existence d'une voie Rac1-dCYFIP-dFMRP, avec des relations antagonistes Rac1-dCYFIP et dCYFIP-dFMRP (Schenck *et al.*, 2003). dCYFIP (et ses homologues de mammifères) font partie du complexe protéique WAVE/SCAR, régulé par Rac1, et qui joue un rôle important dans la régulation de l'organisation du cytosquelette d'actine. L'inactivation d'autres composants de ce complexe dans la drosophile (Kette et SCAR) produit un phénotype neuronal identique à celui des mutants déficients en dCYFIP, et la perte de l'une des trois protéines entraîne la dégradation de ses partenaires (Schenck *et al.*, 2004). La régulation de la nucléation de l'actine cytosquelettique joue un rôle important dans les phénomènes de maturation et de plasticité synaptiques, dont les observations neuroanatomiques suggèrent qu'ils sont affectés dans le cerveau de patients atteints de syndrome X fragile, ou dans des souris avec gène FMR1 invalidé (anomalies discrètes de la forme et du nombre des épines dendritiques).

Nous avons également poursuivi des études collaboratives sur divers aspects liés au diagnostic du syndrome X fragile (définition du nombre minimum de répétitions CGG dans un allèle prémuté susceptible de passage à la mutation complète à la génération suivante, efficacité du diagnostic en France) (Biancalana *et al.*, 2004, Nolin *et al.*, 2003).

Nous avons également réanalysé les données publiées sur la fréquence de mutations de gènes associés à un retard mental lié au chromosome X, et notamment pour les mutations du gène ARX, et proposé que le paradoxe entre la fréquence importante des mutations d'ARX dans les cas familiaux, et sa rareté dans les cas sporadiques remet en cause les estimations d'une prévalence de 25 % des formes monogéniques de retard mental lié au X, chez des garçons avec retard mental « non-syndromique » (Mandel et Chelly, 2004, Mandel 2004).

2) Myopathie myotubulaire et analyse fonctionnelle d'une nouvelle famille de phosphoinositides phosphatases : les myotubularines (avec J. Laporte, A. Buj-Bello).

La myopathie myotubulaire est une myopathie congénitale très sévère liée au X, qui entraîne une hypotonie néonatale et une mortalité précoce des enfants atteints. Nous avons identifié le gène MTM1 muté en 1996, et montré en 2000 (en collaboration avec B. Payrastré, Toulouse) qu'il codait pour une nouvelle phosphatase, la myotubularine, spécifique de phosphoinositides (PI3P, et plus récemment PI3,5P2) et impliquée dans la production de PI5P (Chaussade *et al.*,

2003, Tronchère *et al.*, 2004). Des analyses fonctionnelles de la myotubularine indiquent un rôle dans les mécanismes d'endocytose, et le PI3P est par ailleurs connu comme un signal de ciblage de protéines vers la membrane des endosomes (Chaussade *et al.*, 2003, Tsujita *et al.*, 2004).

La myotubularine est en fait le membre fondateur d'une nouvelle famille protéique spécifique des eucaryotes, et conservée des levures à l'homme. Nous avons poursuivi l'étude de l'évolution de cette famille, en utilisant notamment les données de génomes séquencés (Laporte *et al.*, 2003). Chez l'homme, il existe 14 gènes répartis en 6 sous-familles. Chacune de ces sous-familles est représentée par un seul orthologue dans le nématode *C.elegans* et dans la drosophile. De manière étonnante, 3 de ces sous-familles correspondent à des phosphatases inactives (des résidus essentiels à l'activité catalytique ne sont pas conservés au niveau du domaine phosphatase). Des données très récentes de deux laboratoires indiquent que ces phosphatases inactives (ou pseudophosphatases) réguleraient les phosphatases actives en formant des hétérodimères (Nandurkar *et al.*, 2003, Laporte *et al.*, 2003). D'autre part, les mutations d'une phosphatase active (MTMR2) ou d'une phosphatase inactive (MTMR13), entraînent toutes deux un phénotype de neuropathie périphérique autosomique récessive avec démyélinisation (maladie de Charcot Marie Tooth, formes CMT4B1 et CMT4B2) (nous avons participé à l'identification du gène MTMR13 comme muté dans CMT4B2, en collaboration avec l'équipe de E. Leguern et A. Brice ; Azzedine *et al.*, 2003).

Nous avons également poursuivi les études sur les mutations du gène MTM1 et les corrélations génotype-phénotype, montrant que certaines mutations fausses étaient associées à des formes de sévérité moindre, compatibles dans certains cas avec une survie très prolongée (Biancalana *et al.*, 2003).

3) Adrénoleucodystrophie et fonction des transporteurs peroxisomaux ABCD1 (avec A. Pujol).

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie démyélinisante liée au X qui est la plus fréquente des maladies du peroxisome. Elle se caractérise par une étonnante variabilité phénotypique, au sein de la même famille, de la forme cérébrale de l'enfant, la plus sévère, à une forme de neuropathie progressive de l'adulte (adrénomyeloneuropathie ou AMN) avec insuffisance surrénalienne, cette dernière manifestation pouvant même être présente de manière isolée. La maladie se caractérise par un déficit du catabolisme d'acides gras à très longue chaîne (VLCFAs), qui se retrouvent à des concentrations anormalement élevées dans les tissus et le sérum. Nous avons identifié le gène en 1993, en collaboration avec P. Aubourg, qui code pour un transporteur peroxisomal de la famille ABC (ATP binding cassette) (gène ALD, ou ABCD1 dans la nomenclature officielle, codant pour l'ALDP). Nous utilisons des modèles souris pour analyser la fonction du gène ABCD1 et de son proche homologue ABCD2 (ou ALDR) et les mécanismes pathologiques de la maladie. Après avoir montré que les souris invalidées pour le gène ABCD1 présentaient un phénotype très tardif ressemblant à l'adré-

nomyeloneuropathie (sans les lésions centrales avec réaction inflammatoire typiques de la forme cérébrale), nous avons montré qu'un double KO ALD/ALDR manifestait un phénotype neurologique plus sévère et plus précoce, et que la surexpression par transgénèse de ALDR était susceptible de corriger le phénotype neurologique, histopathologique et biochimique lié à l'inactivation du gène ALD (Pujol *et al.*, 2004). Ceci confirme des études antérieures de transfection montrant l'effet compensateur d'ALDR sur le déficit de catabolisme des VLCFAs dans des cellules déficientes en ALDP et valide ce gène comme cible thérapeutique. Nous recherchons actuellement des molécules permettant de stimuler l'expression du gène ALDR.

4) Maladies neurodégénératives liées à des expansions de polyglutamine (maladie de Huntington, ataxie spinocérébelleuse SCA7) (avec D. Devys, D. Helmlinger, K. Merienne, Y. Trottier).

La maladie de Huntington et 8 autres maladies neurodégénératives sont dues à une expansion de répétition CAG codant pour une suite de polyglutamines dans des protéines cibles spécifiques de chaque maladie. Cette expansion entraîne un gain de propriété toxique, qui augmente avec la longueur de la chaîne polyglutamine, et qui est responsable du dysfonctionnement, puis de la mort de neurones, avec une spécificité d'atteinte neuronale qui diffère selon la maladie. Nous étudions différents aspects de ces pathologies depuis 1994. Nous nous sommes récemment intéressés à la protéolyse de la huntingtine (une très grande protéine, cible de l'expansion dans la maladie de Huntington) qui génère des fragments N-terminaux à toxicité accrue contenant la chaîne de polyglutamine et qui s'accumulent sous formes d'inclusions dans le noyau (Lunkes *et al.*, 2002, Regulier *et al.*, 2003). Nous avons montré antérieurement qu'une activité aspartyl-protéase générait ces fragments dans un système de culture cellulaire, et avons entrepris d'identifier cette protéase et les sites de clivage. Nous étudions également l'implication de la voie de signalisation de réponse au stress (JNK kinase et facteur de transcription AP1) qui est activée par la présence d'expansions de polyglutamine dans des modèles cellulaires ou de souris transgéniques (Merienne *et al.*, 2003).

Nous avons créé antérieurement plusieurs modèles de souris transgéniques surexprimant dans divers types cellulaires la protéine mutée (ataxine 7) associée à l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 (SCA7). Nous poursuivons notamment l'étude du modèle de surexpression dans les photorécepteurs de la rétine, qui génère une pathologie très similaire à celle retrouvée chez les patients. Cette surexpression entraîne une dysrégulation transcriptionnelle, et une forte diminution de l'expression de gènes spécifiques des photorécepteurs (et en particulier une extinction de l'expression de transgène, sous contrôle du promoteur rhodopsine). Cette extinction ne permet pas une réversibilité de la progression de la rétinoopathie, et les inclusions nucléaires contenant la protéine mutée persistent dans la moitié des photorécepteurs, suggérant que passé un certain stade, les lésions causées par les polyglutamines deviennent irréversibles. (Helmlinger *et al.*, 2004a). D'autres modèles suggéraient une réversibilité de la pathologie (cf.

Regulier *et al.*, 2003), mais correspondent à une expression plus faible ou plus courte des protéines mutées. La surexpression de protéines chaperones (Hsp70 et Hsp40), dont plusieurs laboratoires avaient montré qu'elle est susceptible de diminuer la toxicité des expansions de polyglutamines dans des modèles cellulaires ou de drosophile, ne module pas le phénotype rétinien ou la présence d'inclusions nucléaires dans le modèle de souris SCA7 (Helmlinger *et al.*, 2004c). Nous avons montré que dans ce modèle souris, c'est un fragment N-terminal d'ataxine 7 mutée qui s'accumule dans le noyau, alors que dans le modèle moins physiologique de cellules transfectées, les inclusions contiennent la protéine entière. Enfin, en collaboration avec L. Tora, nous avons élucidé la fonction, jusque là inconnue de l'ataxine 7, qui est un composant de complexes de transcription comportant une activité histone acétyltransférase (complexes TFIC et GCN5, homologues du complexe SAGA identifié dans la levure). La caractérisation du domaine d'interaction avec ce complexe dans l'ataxine 7 nous a permis d'identifier un nouveau domaine liant le zinc et définissant une famille de protéines (Helmlinger *et al.*, 2004b).

Ataxies de Friedreich et ataxies récessives

L'équipe dirigée par le Pr Michel Koenig s'intéresse aux mécanismes physiopathologiques de l'ataxie de Friedreich, par la construction et l'étude de modèles murins de la maladie ou de modèles cellulaires (avec H. Puccio), et à l'identification de gènes impliqués dans d'autres formes d'ataxies récessives (Koenig, 2003). Des souris avec inactivation conditionnelle spatio-temporelle (système Cre-Lox) du gène de la frataxine ont été créées et caractérisées. Deux de ces modèles présentent une ataxie progressive, avec des anomalies histologiques de la moëlle épinière caractéristiques de la pathologie humaine (Simon *et al.*, 2004). Un modèle reproduisant la pathologie cardiaque est utilisé pour analyser les mécanismes physiopathologiques, montrant un déficit initial des protéines à complexe Fer-Soufre, précédant la pathologie cardiaque, l'accumulation de fer intramitochondrial ne survenant qu'au stade final de l'évolution (Seznec *et al.*, 2004). Ces souris peuvent être également utilisées pour des essais thérapeutiques précliniques. Un nouveau gène impliqué dans une forme d'ataxie avec apraxie oculomotrice (AOA2) a été identifié (Moreira *et al.*, 2004), qui code pour une nouvelle protéine, la senataxine, l'orthologue d'une RNA hélicase de levure (Sen1p) impliquée dans la maturation de petits ARNs nucléolaires (snoRNAs), mais qui pourrait également jouer un rôle dans la réparation de l'ADN couplée à la transcription. Des mutations de ce gène ont été retrouvées dans 15 familles de diverses origines ethniques. Des analyses de corrélation génotype/phénotype ont été poursuivies en collaboration avec des cliniciens, pour les formes d'ataxie récessive AOA1 (gène codant pour l'aprataxine, identifiée en 2002 par l'équipe de M. Koenig) et AOA2 (Le Ber *et al.*, 2003, 2004 ; Tranchant *et al.*, 2003 ; Amouri *et al.*, 2004). Des analyses de liaison génétique ont permis de localiser des gènes

impliqués dans deux syndromes avec ataxie cérébelleuse : syndrome de Joubert, et syndrome de Marinesco-Sjogren (Lagier-Tourenne *et al.*, 2003, 2004)

Syndrome de Coffin-Lowry et kinase RSK2

L'équipe du Dr A. Hanauer étudie les bases moléculaires du syndrome de Coffin-Lowry (retard mental syndromique lié au chromosome X, comportant notamment des anomalies squelettiques progressives) et le rôle de la kinase RSK2 mutée dans ce syndrome (cf. résumé de l'enseignement) et de ses homologues RSK1, 3 et 4. La création d'une souris invalidée pour le gène RSK2, qui présente des anomalies de la croissance osseuse, a permis de montrer, en collaboration avec Gérard Karsenty (Houston) que RSK2 est nécessaire pour la différenciation et la fonction des ostéoblastes, en régulant par phosphorylation le facteur de transcription ATF4 (Yang *et al.*, 2004). Le mécanisme d'altération de l'épissage a été étudié en détail (en collaboration avec J. Stevenin, IGBMC) pour deux mutations introniques inhabituelles du gène RSK2, associées à une expression clinique sévère (Zeniou *et al.*, 2004). Une étude de translocations X-autosomes associées à un retard mental est également poursuivie, afin d'identifier au point de cassure de nouveaux gènes candidats à être impliqués dans des formes de retard mental lié au chromosome X.

Réarrangement génomiques dans les tumeurs solides

Le Dr S. du Manoir et son équipe développent des stratégies d'étude des réarrangements chromosomiques (amplifications, délétions) associées à des tumeurs solides (cancers VADS, cancers du poumon) par « CGH array » et analyse du transcriptome (Orsetti *et al.*, 2004). Les études en cours concernent notamment des régions du bras long du chromosome 3 dont le dosage est fréquemment augmenté dans ces tumeurs, afin d'identifier de nouveaux oncogènes, et leur rôle dans la progression tumorale.

LISTE DES PUBLICATIONS DU GROUPE DE GÉNÉTIQUE HUMAINE DE L'IGBMC

Publications originales parues dans des revues internationales avec comité de lecture

— 2003

Adinolfi S., Ramos A., Martin S.R., Dal Piaz F., Pucci P., Bardoni B., Mandel J.L., Pastore A. The N-terminus of the Fragile X Mental Retardation Protein contains a novel domain involved in dimerization and RNA-binding. *Biochemistry* (2003) 42 : 10437-10444.

Azzedine H., Bolino A., Taïeb T., Birouk N., Di Duca M., Bouhouche A., Benamou S., Mrabet A., Hammadouche T., Chkili T., Gouider R., Ravazzolo R., Brice A., Laporte J., Leguern E. Mutations in MTMR13, a new pseudophos-

phatase homologue of MTMR2 and Sbfl, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am. J. Hum. Genet.* (2003) 72 : 1141-1153.

Bardoni B., Castets M., Huot M.E., Schenck A., Adinolfi S., Corbin F., Pastore A., Khandjian E.W., Mandel J.L. 82-FIP, a novel FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) interacting protein, shows a cell cycle-dependent intracellular localization. *Hum. Mol. Genet.* (2003) 12 : 1689-1698.

Bardoni B., Willemsen R., Weiler I.J., Schenck A., Severijnen L.A., Hindelang C., Lalli E., Mandel J.L. NUFIP1 (Nuclear FMRP interacting protein 1) is a nucleocytoplasmic shuttling protein associated with active synaptoneurosome. *Exp. Cell Res.* (2003) 289 : 95-107.

Biancalana V., Caron O., Gallati S., Baas F., Kress W., Novelli G., D'Apice M.R., Lagier-Tourenne C., Buj-Bello A., Romero N.B., Mandel J.L. Characterisation of mutations in 77 Patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype. *Hum. Genet.* (2003) 112 : 135-142.

Bomont P., Koenig M. Intermediate filament aggregation in fibroblasts of giant axonal neuropathy patients is aggravated in non dividing cells and by microtubule destabilization. *Hum. Mol. Genet.* (2003) 12 : 813-822.

Bomont P., Ioos C., Yalcinkaya C., Korinthenberg R., Vallat J.M., Assami S., Munnich A., Chabrol B., Kurlemann G., Tazir M., Koenig M. Identification of seven novel mutations in the *GAN* gene. *Hum. Mutat.* (2003) 21 : 446.

Chaussade C., Pirola L., Bonnafous S., Blondeau F., Brenz-Verca S., Tronchère H., Portis F., Rusconi S., Payrastré B., Laporte J., Van Obberghen E. Expression of myotubularin by an adenoviral vector demonstrates its function as a phosphatidylinositol 3-phosphate [PtdIns(3)P] phosphatase in muscle cell lines : involvement of PtdIns(3)P in insulin-stimulated glucose transport. *Mol. Endocrinol.* (2003) 17 : 2448-2460.

Jungbluth H., Sewry C.A., Buj-Bello A., Kristiansen M., Orstavik K.H., Kelsey A., Manzur A.Y., Mercuri E., Wallgren-Pettersson C., Muntoni F. Early and severe presentation of X-linked myotubular myopathy in a girl with skewed X-inactivation. *Neuromuscul. Disord.* (2003) 13 : 55-59.

Lagier-Tourenne C., Tranebjaerg L., Chaigne D., Gribaa M., Dollfus H., Silvestri G., Bétard C., Warter J.M., Koenig M. Homozygosity mapping of Marinisco-Sjögren syndrome to 5q31. *Eur. J. Hum. Genet.* (2003) 11 : 770-778.

Laporte J., Bedeze F., Bolino A., Mandel J.L. Myotubularins, a large disease-associated family of cooperating catalytically active and inactive phosphoinositides phosphatases. *Hum. Mol. Genet.* (2003) 12 : 285-292.

Le Ber I., Moreira M.C., Rivaud-Pechoux S., Chamayou C., Ochsner F., Kuntzer T., Tardieu M., Said G., Habert M.O., Demarquay G., Tannier C., Beis J.M.,

Brice A., Koenig M., Durr A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1 : clinical and genetic studies. *Brain.* (2003) 126 : 2761-72.

Masino L., Musi V., Menon R.P., Fusi P., Kelly G., Frenkiel T.A., Trottier Y., Pastore A.L. Domain architecture of the polyglutamine protein ataxin-3 : a globular domain followed by a flexible tail. *FEBS letter* (2003) 549 : 21-25.

Merienne K., Helmlinger D., Perkin G.R., Devys D., Trottier Y. Polyglutamine expansion induces a protein damaging-stress connecting heat shock protein 70 to the JNK pathway. *J. Biol. Chem.* (2003) 278 : 16957-16967.

Nandurkar H.H., Layton M., Laporte J., Selan C., Corcoran L., Caldwell K.K., Mochizuki Y., Majerus P., Mitchell C.A. Identification of myotubularin as the lipid phosphatase catalytic subunit associated with the 3-phosphatase adapter protein, 3-PAP. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2003) 100 : 8660-8665.

Nolin S.L., Brown W. Ted., Glicksman A., Houck G.E., Gargano A.D., Sullivan A. Biancalana V., Brøndum-Nielsen K., Hjalgrim H., Holinski-Feder E., Kooy F., Longshore J., Macpherson J., Mandel J.L., Matthijs G., Rousseau F., Steinbach P., Sullivan A., Väisänen M.L., von Koskull H., Sherman S.L. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am. J. Hum. Genet.* (2003) 72 : 454-464.

Régulier E., Trottier Y., Perrin V., Aebischer P., Deglon N. Early and reversible neuropathology induced by tetracycline-regulated lentiviral over-expression of mutant huntingtin in rat striatum. *Hum. Mol. Genet.* (2003) 12 : 2827-2836.

Ristow M., Mulder H., Pomplun D., Schulz T.J., Muller-Schmehl K., Krause A., Fex M., Puccio H., Muller J., Isken F., Spranger J., Muller-Wieland D., Magnusson M.A., Mohlig M., Koenig M., Pfeiffer A.F. Frataxin deficiency in pancreatic islets causes diabetes due to loss of beta cell mass. *J. Clin. Invest.* (2003) 112 : 527-534.

Santos M.M., Miranda C.J., Levy J.E., Montross L.K., Cossee M., Sequeiros J., Andrews N., Koenig M., Pandolfo M. Iron metabolism in mice with partial frataxin deficiency. *Cerebellum.* (2003) 2 : 146-53.

Schenck A., Bardoni B., Langmann C., Harden N., Mandel J.L., Giangrande A. CYFIP/Sra-1 Controls Neuronal Connectivity in *Drosophila* and Links the Rac1 GTPase Pathway to the Fragile X Protein. *Neuron.* (2003) 38 : 887-898.

Takahashi J., Fujigasaki H., Iwabuchi K., Bruni A.C., Uchihara T., El Hachimi K.H., Stevanin G., Durr A., Lebre A.S., Trottier Y., de Thé H., Tanaka J., Hauw J.J., Duyckaerts C., Brice A. PML nuclear bodies and neuronal intranuclear inclusion in polyglutamine diseases. *Neurobiol. Dis.* (2003) 13 : 230-237.

Tranchant C., Fleury M., Moreira M.C., Koenig M., Warter J.M. Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. *Neurology* (2003) 60 : 868-870.

— 2004

Amouri R., Moreira M.C., Zouari M., El Euch G., Barhoumi C., Kefi M., Belal S., Koenig M., Hentati F. Aprataxin gene mutations in Tunisian families. *Neurology* (2004) 63 : 928-929.

Biancalana V., Beldjord C., Taillandier A., Szpiro-Tapia S., Cusin V., Gerson F., Philippe C., Mandel J.L., the French National Working group on Fragile X syndrome. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997-2001) : A collaborative study reporting 95 % of the activity in France. *Am. J. Med. Genet.* (2004) 129A : 218-224.

Flori E., Biancalana V., Girard-Lemaire F., Favre R., Flori J., Doray B., and Mandel J.L. Difficulties of genetic counseling and prenatal diagnosis in a consanguineous couple segregating for the same translocation (14;15) (q11;q13) and at risk for Prader-Willi and Angelman syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* (2004) 12 : 181-186.

Guimaraes C.P., Domingues P., Aubourg P., Fouquet F., Pujol A., Jimenez-Sanchez G., Sà-Miranda C., Azevedo J.E. Mouse liver PMP70 and ALDP : homomeric interactions prevail *in vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1689 : 235-243.

Guimiot F., Delezoide A.L., Hanauer A., Simonneau M. Expression of the RSK2 gene during early human development. *Gene Expr Patterns* (2004) 4 : 111-114.

Helmlinger D., Abou-Sleymane G., Yvert G., Rousseau S., Weber C., Trottier Y., Mandel J.L., Devys D. Disease progression despite early loss of polyglutamine protein expression in SCA7 mouse model. *J. Neuroscience* (2004) 24 : 1881-1887.

Helmlinger D., Hardy S., Sasorith S., Klein F., Robert F., Weber C., Miguet L., Potier N., Van-Dorsseleer A., Wurtz J.M., Mandel J.L., Tora L., Devys D. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13 : 1257-1265.

Khandjian E.W., Huot M.E., Tremblay S., Davidovic L., Mazroui R., Baroni B. Biochemical evidence for the association of fragile X mental retardation protein with brain polyribosomal ribonucleoparticles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004) 101 : 13357-62.

Le Ber I., Bouslam N., Rivaud-Pechoux S., Guimaraes J., Benomar A., Chamayou C., Goizet C., Moreira M.C., Klur S., Yahyaoui M., Agid Y., Koenig M., Stevanin G., Brice A., Durr A. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2 : a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* (2004) 127 : 759-767.

Mandel J.L., Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation : Is it as frequent as currently estimated ? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* (2004) 12 : 689-693.

Mientjes E.J., Willemsen R., Kirkpatrick L.L., Nieuwenhuizen I.M., Hoogeveen-Westerveld, M. Verweij S., Reis S., Bardoni B., Hoogeveen A.T., Oostra B.A., Nelson D.L. Fxr1 knockout mice show a striated muscle phenotype : implications for Fxr1p function *in vivo*. *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13 : 1291-1302.

Moreira M.C., Klur S., Watanabe M., Németh A.H., Le Ber I., Moniz J.C., Tranchant C., Aubourg P., Tazir M., Schöls L., Pandolfo M., Schulz J.B., Pougnet J., Calvas P., Shizuka-Ikeda M., Shoji M., Tanaka M., Izatt L., Shaw C.E., M'Zahem A., Dunne E., Bomont P., Benhassine T., Bouslam N., Stevanin G., Brice A., Guimaraes J., Mendonça P., Barbot C., Coutinho P., Sequeiros J., Dürr A., Warter J.M., Koenig M. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat. Genet.* (2004) 36 : 225-227.

Orsetti B., Nugoli M., Cervera N., Lasorsa L., Chuchana P., Ursule L., Nguyen C., Redon R., du Manoir S., Rodriguez C., Theillet C. Genomic and expression profiling of chromosome 17 in breast cancer reveals complex patterns of alterations and novel candidate genes. *Cancer Res.* (2004) 64 : 6453-6460.

Rousseau E., Dehay B., Ben-Haiem L., Trottier Y., Morange M., Bertolotti A. Targeting expression of expanded polyglutamine proteins to the endoplasmic reticulum or mitochondria prevents their aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2004) 101 : 9648-9653.

Sarsero J.P., Li Lingli, Holloway T.P., Voullaire L., Gazeas S., Fowler K.J., Kirby D.M., Thorburn D.R., Galle A., Cheema S., Koenig M., Williamson R., Ioannou P.A. Human BAC-mediated rescue of the Friedreich ataxia knockout mutation in transgenic mice. *Mammalian Genome* (2004) 15 : 370-382.

Schenck A., Qurashi A., Carrera P, Bardoni B., Diebold C., Schejter E., Mandel J.L., Giangrande A. WAVE/SCAR, a multifunctional complex coordinating different aspects of neuronal connectivity. *Dev. Biol.* (2004) 274 : 260-270.

Seznec H., Simon D., Monassier L., Criqui-Filipe P., Gansmuller A., Rustin P., Koenig M., Puccio H. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich Ataxia. *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13 : 1017-1024.

Simon D., Seznec H., Gansmuller A., Carelle N., Weber P., Metzger D., Rustin P., Koenig M., Puccio H. Friedreich ataxia mouse models with progressive cerebellar and sensory ataxia reveal autophagic neurodegeneration in dorsal root ganglia. *J. of Neuroscience* (2004) 24 : 1987-1995.

Tronchère H., Laporte J., Pendaries C., Chaussade C., Liaubet L., Pirola L., Mandel J.L., Payrastre B. Production of Phosphatidylinositol 5-Phosphate by the Phosphoinositide 3-Phosphatase Myotubularin in Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* (2004) 279 : 7304-7312.

Tsujita K., Itoh T., Ijuin T., Yamamoto A., Shisheva A., Laporte J., Take-nawa T. Myotubularin regulates the function of the late endosome through the

gram domain-phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate interaction. *J. Biol. Chem.* (2004) 279 : 13817-13824.

Yang X., Matsuda K., Bialek P., Jacquot S., Masuoka H.C., Schinke T., Li L., Brancorsini S., Sassone-Corsi P., Townes T.M., Hanauer A., Karsenty G. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology ; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell.* (2004) 117 : 387-98.

Zeniou M., Gattoni R., Hanauer A., Stevenin J. Delineation of the mechanisms of aberrant splicing caused by two unusual intronic mutations in the RSK2 gene involved in Coffin-Lowry syndrome. *Nucl. Acids Res.* (2004) 32 : 1214-1223.

Revues, articles dans des livres et publications à caractère pédagogique

Bertini E., Biancalana V., Bolino A., Buj-Bello A., Clague M., Guicheney P., Jungbluth H., Kress W., Musaro A., Nandurkar H., Pirola L., Romero N., Senderek J., Suter U., Sewry C., Tronchère H., Wallgren-Pettersson, Wishart M.J., Laporte J. 118th ENMC International Workshop on Advances in Myotubular Myopathy. 26-28 September 2003, Naarden, The Netherlands (5th Workshop of the International Consortium on Myotubular Myopathy). *Neuromuscular Disorders* (2004) 14 : 387-396.

Helmlinger D., Devys D. SCA7 mouse models. *In Animal Models of Movement Disorders* (Ed. by M.S. LeDoux), Elsevier (2004) in press.

Koenig M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Semin Pediatr Neurol.* Elsevier Inc. (2003) 10 : 183-92.

Mandel J.L. Maladies monogéniques et troubles de la cognition et du comportement. *In Colloque « Gènes et Culture : Enveloppe génétique et variabilité culturelle »* (Éd. Odile Jacob) (2003) 35-56.

Mandel J.L. Comparative frequency of fragile X (FMR1) and creatine transporter (SLC6A8) mutations in X-linked mental retardation. Letter to the editor. *Am. J. Hum. Genet.* (2004) 75 : 730-731.

Mandel J.L., Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome : from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Hormone & IGF Research* 14 (2004) S158-S165.

Seznec H., Wilson R.B., Puccio H. Workshop report 2003 International Friedreich's Ataxia Research Conference, 14-16 February 2003, Bethesda MD, USA. *Neuromuscular Disorders* (2004) 14 : 70-82.

Tronchère H., Buj-Bello A., Mandel J.L., Payrastré B. Implication of phosphoinositide phosphatases in genetic diseases : the case of myotubularin. *Cell. Mol. Life Sci.* (2003) 60 : 2084-2099.

Trottier Y. Antibody-based detection of CAG repeat expansion containing genes. *in Methods in Molecular Medicine — Neurogenetics : Methods and Protocols* (Ed. N.T. Potter), Humana Press Inc. (2003) 217 : 83-89.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR JEAN-LOUIS MANDEL

— 2003

— 3rd annual meeting of the Belgian Society of Human Genetics (Louvain-Belgique) le 07 février 2003. Conférence plénière « Unstable trinucleotide repeats and neurological disorders : recent progress ».

— Symposium INSERM-ICMR-NIMHANS « Neuroprotection in early life » (Bangalore-Inde) du 13 au 15 février 2003. « Fragile X and other causes of X linked mental retardation : Investigation on pathological mechanisms and diagnostic issues ».

— International Symposium « Growth Hormone and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism » (Prague) du 04 au 06 avril 2003. « The Genetics of Fragile X syndrome ».

— European Science Foundation Functional Genomics and Disease conference (Prague) du 14 au 17 mai 2003. « From patients to novel gene families and functions : fragile X syndrome and the FMRP family ; myotubular myopathy and the myotubularin phosphatases family ».

— 2nd Annual Fragile X Investigators meeting (NIH Bethesda-USA) les 7-8 août 2003. « Protein and mRNA Interactors with FMRP ».

— Congrès européen maladies et handicaps rares (Paris) les 16-17 octobre 2003. Session plénière Diagnostic, prise en charge et traitement : bilan, perspectives, espoirs. « Le diagnostic génétique ».

— 4th Colmar Scientific Symposium « Biology in the post-genomic era » (Colmar) les 16-17 octobre 2003. « From patients to novel gene families and functions : fragile X syndrome and the FMRP family ; myotubular myopathy and the myotubularin phosphatases family ».

— 53th annual meeting of the American Society of Human Genetics (Los Angeles, USA), 4-8 novembre 2003. « The fragile X-syndrome : 25 years later » (invited workshop) and « Mouse models of X-linked adrenoleukodystrophy : overlapping function of ABCD1 and ABCD2 transporters and implications for therapy » (selected platform presentation).

— 4th EMBO/EMBL joint conference on Science and Society « Genetics, determinism and human freedom » (Heidelberg, Allemagne) les 14 et 15 novembre 2003. « Genetic diseases affecting cognitive functions and behavior ».

— Bi-national Franco-Israel workshop on Human Genetics (Petah-Tikva, Israël) du 13 au 15 décembre 2003. « Myotubular myopathy and a new protein family, myotubularin phosphatases ».

— 2004

— 2^{es} Assises de Génétique Humaine et Médicale (Angers) les 30 janvier et 01 février 2004. Conférence plénière « Données récentes sur le syndrome X

fragile : nouveaux phénotypes liés à la prémutation, fonctions de la protéine FMRP ».

— Colloque international organisé par l'Académie des Sciences de l'Institut de France « Nouvelles approches en neurosciences et maladies du système nerveux central » du 10 au 12 mai 2004. « Mécanismes pathologiques du syndrome de retard mental avec X fragile ».

— 5th international symposium of clinical and molecular genetics « Genetic and molecular basis of mental retardation » (Rome) le 21 mai 2004. « Non specific X linked mental retardation : from gene function to epidemiology and diagnostic issues ».

— 4th Forum of European Neuroscience (FENS) (Lisbonne, Portugal) du 10 au 14 juillet 2004. « The fragile X mental retardation syndrome : from CGG repeats to functional analysis of the FMRP protein », *conférencier-lauréat du prix Plasticité Neuronale 2004 de la Fondation IPSEN*.

DISTINCTIONS

2004 : Le prix « Neuronal Plasticity » de la Fondation Ipsen a été décerné en 2004 à J. Gusella (Boston), J.L. Mandel, et H. Zoghbi (Houston) pour leurs travaux sur les maladies à expansion de triplets et la plasticité neuronale.