

# GÉNÉTIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

## Un des gènes impliqués dans la schizophrénie vient d'être découvert.

**M**aladie complexe et très souffrante pour les personnes atteintes et leurs proches, la schizophrénie est peut-être en train de livrer ses premiers secrets. Des chercheurs de l'Université de Montréal ont en effet découvert une mutation génétique susceptible d'en être, en partie, responsable. Cette mutation n'explique pas tout mais pose un premier jalon important dans la compréhension de l'aspect génétique de la maladie.

Le génome humain est fait de 20 000 à 25 000 gènes. « Environ 4 000 d'entre eux sont impliqués dans la construction des synapses, qui font la connexion entre les neurones, explique le Dr Guy Rouleau, professeur au Département de médecine de l'Université de Montréal, directeur du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, directeur de son propre laboratoire de recherche moléculaire au CHUM, et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génétique du système nerveux. Or, nous avons découvert que l'un de ces gènes, baptisé Shank3, a subi une mutation dans au moins 1 % des cas de schizophrénie. Shank3 est une protéine qui intervient dans le maintien de la structure physique des cellules nerveuses. Les mutations dans ce gène se soldent par des anomalies spécifiques dans la forme des cellules. »

Mais 1 %, est-ce significatif? Lors d'une entrevue téléphonique qu'il a accordée à *PI*, le chercheur a formulé la réponse suivante: « Tout à fait. Il y aurait en tout peut-être 100, 200 ou 300 gènes en cause dans la schizophrénie. Il faut bien commencer un jour à trouver lesquels. Celui-ci est le premier que nous identifions presque avec certitude. »

La découverte est donc importante puisqu'elle ouvre une nouvelle voie à la recherche. « Nous savons maintenant qu'il s'agit d'une mutation *de novo*, poursuit le chercheur. Ce qui veut dire qu'aucun des parents ne l'avait dans son patrimoine génétique. La mutation se produit quand le sperme et l'œuf s'unissent. »

Le fait que les mutations *de novo* puissent être responsables de la schizophrénie est une donnée tout à fait nouvelle. « Il nous faudra désormais tenir compte de cette découverte dans la façon dont on étudie les facteurs génétiques dans la schizophrénie, poursuit le Dr Rouleau. De plus, si on veut un jour poser un diagnostic moléculaire, et même offrir un traitement génétique, il faudra penser à ce gène-là. »

### SHANK3

Comment les chercheurs ont-ils découvert la mutation du gène Shank3 ? « Des cliniciens et chercheurs de différentes parties du

monde, entre autres du Canada, des États-Unis et d'Europe, ont procédé à des évaluations très poussées pour confirmer le diagnostic de schizophrénie chez leurs patients, explique Guy Rouleau. Ils nous ont fait parvenir des milliers de prélèvements sanguins que nous avons analysés ici dans notre laboratoire de recherche moléculaire. Nous avons trouvé une mutation sur Shank3 dans un groupe d'environ 200 personnes atteintes de schizophrénie. »

L'équipe du Dr Rouleau travaille au projet de grande envergure S2D (*Synapse to Disease*, ou en français, de la synapse à la maladie), visant à découvrir les gènes en cause dans diverses maladies du système nerveux. D'origine neurologique ou psychiatrique, ces maladies, nommées neurodéveloppementales, sont jusqu'à maintenant mal comprises, difficiles à diagnostiquer et à traiter. Elles comprennent l'autisme, le retard mental, la schizophrénie, le syndrome de Gilles de la Tourette, les troubles obsessionnels-compulsifs. Des études antérieures avaient permis d'établir un lien entre l'autisme et ce même gène Shank3.

Le Dr Rouleau tient à préciser que la schizophrénie n'est pas une maladie génétique. « Ses composantes génétiques peuvent être très importantes, mais n'expliquent pas toute la maladie », insiste-t-il. Sa découverte relative au gène Shank3 a fait l'objet d'une publication dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

### PERSONNE N'EST PARFAIT !

Il y a six milliards de « lettres » dans le code génétique humain. Il est tout à fait normal que surviennent des erreurs lors d'échanges entre le sperme et l'œuf. Elles sont de l'ordre d'environ une erreur pour 100 millions de lettres. « C'est un taux d'erreur incroyablement faible, mais puisque le génome humain est si grand, ça veut aussi dire que pas mal d'erreurs s'introduisent dans le génome d'une personne, précise Guy Rouleau. La vaste majorité de ces erreurs sont cependant sans conséquence. Mais parfois, certaines d'entre elles engendrent des effets importants, comme c'est le cas avec Shank3. »

» **GUY SABOURIN**

#### Références:

Entrevue téléphonique avec Dr Guy Rouleau en avril 2010.

Gauthier, J., N. Champagne, G. Rouleau et al. « De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 12 avril 2010.

[En ligne : [www.pnas.org/content/early/2010/04/05/0906232107.full.pdf+html?sid=0cb40f74-fe00-4686-8723-89dc0e251ada](http://www.pnas.org/content/early/2010/04/05/0906232107.full.pdf+html?sid=0cb40f74-fe00-4686-8723-89dc0e251ada)]

(Page consultée le 21 avril 2010.)