

EPILAND

Epilepsie, Langage et Développement : réseaux moléculaires, physiopathologie et développement du cortex

RÉSUMÉ :

Les épilepsies humaines représentent un enjeu médical, scientifique et de santé publique majeure. Leur association avec d'autres pathologies cérébrales (autisme, troubles du langage, troubles du mouvement, migraines, autisme, etc.) est bien connue et repose en partie sur des origines neuro-développementales communes.

EPILAND a permis d'identifier certaines des bases génétiques de différentes formes d'épilepsies de l'enfant, notamment associées à des troubles du langage (gène GRIN2A) ou encore à des migraines ou des mouvements anormaux (gène PRRT2).

En parallèle, des modèles génétiques et non génétiques chez le rongeur ont été créés, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

OBJECTIFS :

- Identifier les causes et comprendre les bases physiopathologiques de divers types d'épilepsies associées à d'autres pathologies cérébrales, dans un contexte neuro-développemental.
- Tester dans les modèles appropriés de nouvelles stratégies thérapeutiques précocement au cours du développement et de la maturation du cerveau.

CARACTÈRE INNOVANT :

Identification de la cause génétique des convulsions infantiles, dyskinésies paroxystiques, et migraines hémiplégiques, diversement associées. Démonstration de l'origine génétique des épilepsies et encéphalopathies épileptiques du spectre des épilepsies-aphasies.

Prévention d'une activité épileptique d'origine neuro-développementale par traitement transitoire maternel, pendant la grossesse, chez le rat.

Création d'un modèle physiopathologique et thérapeutique d'infection congénitale par le cytomégalovirus (CMV) chez le rat.

RÉSULTATS À DATE :

Identification de l'implication du gène PRRT2 dans les crises épileptiques infantiles, les migraines hémiplégiques et les dyskinésies paroxystiques et du gène GRIN2A dans l'épilepsie-aphasie. Identification de facteurs génétiques potentiels (GRIN2A, PRRT2, gènes d'adhérence cellulaire...) en lien avec les épilepsies-aphasies et les troubles neuro-psychologiques associés (manifestations autistiques). L'inactivation de *Srpx2 in utero* est associée à une activité épileptique postnatale d'origine développementale, ce qui peut être corrigé par une administration chez la mère de Tubacine, un inhibiteur sélectif de l'Histone Déacétylase 6 (HDAC-6).



AAP : ANR

Date de début / de fin :
janvier 2011 /
septembre 2014

Budget global : 2,9 M€

Aides publiques :
0,6 M€

Valorisation :

- 2 emplois maintenus grâce au projet
- 5 emplois créés
- 9 publications publiées et 2 publications en cours de rédaction
- 12 communications (dont 7 communications orales/conférences invitées)

Contact :

Pierre Szepetowski, MD, PhD,
DR1 CNRS

**pierre.szepetowski
@inserm.fr**

FAITS MARQUANTS :

Suite du projet EPILAND avec le projet Grin2a. Les équipes du CERMEP (imagerie du petit animal à Lyon) et l'unité INSERM U1141 à Paris ont rejoint le projet porté par l'INMED dans le but d'étudier les aspects physiopathologiques et de nouveaux concepts thérapeutiques dans le modèle d'inactivation du gène Grin2a chez la souris.

Ce projet est financé par la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) et par la Communauté Européenne (FP7, projet DESIRE). Mise en place du conseil génétique lié aux mutations des gènes PRRT2 et GRIN2A dans les services de Génétique Clinique à Amiens (Pr J Rochette) et à Lyon (Pr P Edery/D Sanlaville/G Lesca).

CONSORTIUM ET COMPÉTENCES CLÉS :

- **INMED UMR 901** (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, INSERM) porteur de projet : Coordination, Spécialisé en Génétique, Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Modèles animaux
- CHU LYON – Génétique : Spécialisé en Génétique et Génomique Humaine, Epileptologie
- CHRU Strasbourg – Neurologie : Spécialisé en Epileptologie, Constitution de cohortes