


AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

AUTISME ET DÉFICIENCES INTELLECTUELLES: PROGRESSIONS SUR LA PISTE D'UN GÈNE

JEAN-YVES NAU
 jeanyves.nau@gmail.com

La génétique modifiera-t-elle un jour en profondeur la pratique de la médecine? La question n'est pas nouvelle et les réponses se font toujours ou presque attendre. Et puis, ici ou là, de nouvelles lumières et de nouvelles espérances. Une publication scientifique vient éclairer d'un jour nouveau le sujet.

Cette publication est le fruit d'une étude collaborative internationale, coordonnée par Frédéric Laumonier (Unité 930 «Imagerie et Cerveau» Inserm/Université de Tours) et Yann Héroult (Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire - Inserm/CNRS/Université de Strasbourg). Elle apporte des données nouvelles,

originales et (peut-être) prometteuses quant au rôle physiopathologique des synapses dans certaines affections cérébrales. Ce travail vient d'être publié dans *Molecular Psychiatry*.¹

On sait que le développement synaptique et l'activité neuronale représentent des processus fondamentaux pour l'établissement des fonctions cognitives et de communication, ainsi que pour l'apprentissage et la mémoire. On sait peut-être moins que l'organisation structurale et la dynamique fonctionnelle des cellules neuronales impliquant notamment l'activité synaptique sont, chez l'homme, associées à des mutations génétiques dans les troubles du développement que sont les troubles du spectre autistique (TSA) et la déficience intellectuelle (DI). Le poids de l'implication de mutations génétiques y est significatif puisqu'à ce jour environ 700 gènes candidats ont été répertoriés.

«Parmi les gènes candidats les plus intéressants dans la physiopathologie des TSA et pour lesquels les fonctions normale et pathologique sont très peu décrites, le

gène *PTCHD1* (Patched domain containing 1), localisé sur le chromosome X, a été impliqué chez des garçons autistes et/ou avec une DI, nous a expliqué le Pr Laumonier. Dans le cadre d'une étude collaborative internationale de corrélation phénotype-génotype sur vingt-trois familles incluant des sujets porteurs de mutations dans *PTCHD1*, nous avons récemment mis en évidence que ces patients présentaient un retard de développement global léger à modéré, une DI de sévérité variable, et plus de 40% d'entre eux avaient un diagnostic de TSA.»

Le rôle physiologique de *PTCHD1* dans le cerveau n'est certes pas (encore) bien décrit, et les mécanismes physiopathologiques et les réseaux neuronaux impactés par les mutations de *PTCHD1* durant le développement du cerveau et associés aux TSA ne sont pas encore caractérisés de manière précise. C'est précisément pour établir le rôle spécifique du gène et de la protéine *PTCHD1* au cours du développement du cerveau, et pour comprendre les mécanismes physiopathologiques induisant un TSA et/ou une DI associés à sa perte d'expression, qu'un travail collaboratif intégré dans un projet européen (FP7 Gencodys) a combiné des approches de neurobiologie cellulaire, ainsi que la création d'un modèle animal murin.

La caractérisation des mécanismes physiopathologiques causés par un défaut génétique dans les troubles neurodéveloppementaux peut en effet être aujourd'hui entreprise par des approches intégrées combinant la génétique, la clinique et la neurophysiologie aussi bien chez le patient, que sur un modèle animal chez lequel le gène candidat est inactivé.

«Nos travaux qui viennent de faire l'objet d'une publication dans *Molecular Psychiatry*, indiquent que le gène *PTCHD1* code une nouvelle protéine présente dans les terminaisons synaptiques et qui peut interagir avec les protéines PSD95 et SAP102 appartenant spécifiquement au protéome postsynaptique excitateur glutamatergique, précise le Pr Laumonier. Par ailleurs, nous avons généré un modèle murin n'exprimant plus ce gène (souris mâles *Ptchd1*^{-/-}), et chez lequel des analyses intégrées ont été effectuées en combinant une évaluation phénotypique comportementale, une étude du transcriptome, de l'ultra-structure et de l'activité synaptique de l'hippocampe – une des régions cérébrales cruciales pour les fonctions cognitives et de communication sociale. Nos données révèlent en particulier des altérations structurales et fonctionnelles des synapses excitatrices glutamatergiques de l'hippocampe.»

En d'autres termes, l'absence de *PTCHD1* cause un trouble neurodéveloppemental dont la physiopathologie est reliée à une dérégulation d'une nouvelle voie neuronale, directement associée à des complexes de signalisation postsynaptique présents dans les réseaux neuronaux excitateurs. Chez le modèle clinique murin, cette nouvelle «synaptopathie» résulte en un défaut d'organisation et de fonctionnement synaptique au cours du développement cérébral. Pour le Pr Laumonier,

LE POIDS DE L'IMPLICATION DE MUTATIONS GÉNÉTIQUES EST SIGNIFICATIF

l'intégration des données de clinique, de séquençage de l'ADN, de l'activité électrophysiologique et de l'imagerie cérébrale in vivo chez les patients (associée à une ca-



ractérisation détaillée de l'impact que les mutations découvertes dans les gènes codant des protéines synaptiques posent au développement neuronal, à la plasticité et à la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle chez un modèle animal) est une stratégie prometteuse pour construire des hypothèses spécifiques formulées pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et de perspectives thérapeutiques.

«C'est cette approche multidisciplinaire et translationnelle, assurant un pont direct entre recherches clinique et fondamentale, qui permettra de fournir des éléments majeurs pour l'identification des régions et des circuits neuronaux perturbés au cours du développement du cerveau chez l'enfant avec DI et TSA» assure-t-il.

On retrouve aussi la piste du gène «médical» dans la communication très détaillée que vient de faire, devant l'Académie nationale française de médecine, le Pr Florent Soubrier (Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, INSERM et UPMC, Sorbonne Universités, Paris) –

une communication intitulée «Architecture génétique de l'hypertension pulmonaire: des gènes aux médicaments». On sait que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est due à un remodelage des vaisseaux pulmonaires, caractérisé par un épaississement de la paroi des artérioles de moyen et petit calibres, des micro-thromboses artériolaires, des phénomènes inflammatoires, et des lésions plus spécifiques appelées «lésions plexiformes».

C'est sur les formes héritables que la communication du Pr Soubrier était centrée, excluant ainsi les formes d'HTAP induites par les drogues et toxines et les HTAP «associées» à d'autres pathologies. «La découverte de nouveaux gènes de susceptibilité à l'hypertension pulmonaire a bouleversé nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie, a-t-il résumé. A côté des mutations du gène *BMPR2* qui sont, par leurs fréquences et leurs effets, les principales mutations responsables des formes héritables de l'HTAP isolée, des mutations ont été décrites dans le gène *KCNK3* (*TASK1*) codant pour un canal potassium, le gène *SMAD8* codant, comme *BMPR2*, pour une molécule de signalisation

de la voie BMP, et le gène *CAV1* codant pour la caveoline-1.»

L'identification des gènes responsables de la maladie, dans des familles évocatrices de formes monogéniques d'hypertension pulmonaire, a notamment permis de la démembrer en entités distinctes dont la présentation clinique, l'évolution, le pronostic et la réponse au traitement sont différents selon la présence de mutations sur les différents gènes. «L'analyse des mécanismes d'action et de régulation de ces gènes et des conséquences fonctionnelles des mutations conduit à la conception de nouveaux traitements à visée étiologique de l'hypertension pulmonaire, assure le Pr Soubrier. L'ensemble des résultats montre que le traitement de l'hypertension pulmonaire bénéficiera largement des avancées de la génétique, mais aussi de la biologie cellulaire et moléculaire pour la mise au point de traitements adaptés à chaque patient dans le cadre d'une médecine de précision.»

1 Ung DC, et al. «Ptchd1 deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse». *Mol Psychiatry* 2017; apub ahead of print.

