

---

# Physiopathologie et axes thérapeutiques des déficiences intellectuelles d'origine génétique

L'identification de très nombreux gènes responsables de déficiences intellectuelles (DI) au cours de ces vingt dernières années a permis de mieux comprendre les bases moléculaires et cellulaires des DI, même si dans de très nombreux cas, le lien entre la fonction de la protéine codée par le gène et la survenue de la DI est méconnu ou encore hypothétique. De manière globale, l'analyse des protéines incriminées montre un enrichissement d'une part de protéines impliquées dans le contrôle de l'expression des gènes et responsables le plus souvent de formes syndromiques de DI et, d'autre part, de protéines de la synapse dont les mutations affectent la transmission synaptique ou la plasticité synaptique dans des formes non-syndromiques de DI et des troubles du spectre autistique (Pavlovski et coll., 2012).

L'atteinte physiopathologique responsable de la DI est liée au stade de développement du système nerveux central (SNC). Toutes les étapes du développement peuvent être affectées, depuis l'organogenèse jusqu'au fonctionnement de la transmission synaptique. En règle générale, plus l'atteinte est précoce, plus les dommages au SNC sont importants et la précocité des atteintes est le plus souvent responsable de formes syndromiques de DI avec des malformations cérébrales.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des DI est nécessaire pour permettre d'envisager des approches thérapeutiques visant à compenser une voie de signalisation moléculaire ou des effets biologiques altérés par les mutations.

## Neurogenèse et prolifération cellulaire

Les progrès dans le domaine de la neuroradiologie et le développement de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) permettent d'observer une anomalie ou malformation cérébrale dans près de 30 % des cas de DI (holoprosencéphalie, dysgénésie corticale, agénésie du corps calleux par

exemple). Les malformations cérébrales traduisent généralement une altération du développement cérébral pendant la vie intra-utérine. La nature des malformations est notamment fonction du moment de survenue de l'altération du développement. La survenue peut être précoce au moment de l'induction ventrale (5-10<sup>e</sup> semaines de vie embryonnaire) à l'origine par exemple des holoprosencéphalies et des agénésies du corps calleux, un peu plus tardive lors de la prolifération neuronale (7-16<sup>e</sup> semaines de vie embryonnaire) à l'origine des micro- et macroencéphalies, et des dysplasies corticales, tardive (entre les 3-6<sup>e</sup> mois de vie embryonnaire) lors de la migration neuronale à l'origine notamment des lissencéphalies et des pachygyries, et enfin très tardive (22<sup>e</sup> semaine de vie embryonnaire à 2 ans en post-natal) lors de l'organisation et de la myélinisation à l'origine par exemple de polymicrogyries, ou de retard de myélinisation.

La microcéphalie (petite tête), souvent équivalent à micro-encéphalie (petit cerveau), est le plus souvent la conséquence d'une réduction du nombre de neurones qui conditionne le volume cérébral constitué notamment d'axones et de dendrites. La microcéphalie « vera », encore appelée microcéphalie primaire, est due notamment à des mutations dans les gènes *MCPH1*, *ASPM*, *CDK5RAP2*, *CENPJ*, *STIL*, *WDR62*, *CEP152* et *CEP63*. Ces gènes codent pour des protéines associées au centrosome (*CDK5RAP2*, *WDR62*) ou impliquées dans des activités cellulaires liées au centrosome, et les mutations de ces gènes peuvent ainsi perturber la mitose (*MCPH1*, condensation des chromosomes), la formation des centrioles et du fuseau mitotique (*WDR62*, *NDE1*), mais aussi la migration cellulaire et la formation du cil primaire (Barbelanne et Tsang, 2014). L'altération du programme génétique au cours du neurodéveloppement est également responsable de microcéphalie. Ainsi les mutations dans certains gènes des complexes BAFs (BrgG1- et BRM-associated factors) impliqués dans la compaction de la chromatine sont associées aux syndromes de Coffin-Siris (CSS) ou de Nicolaidis-Baraitser (NB) (Ronan et coll., 2013). Les mutations affectent le maintien du *pool* de pré-curseurs neuronaux en favorisant trop précocement la différenciation sans générer un nombre suffisant de cellules. En plus de la microcéphalie, les patients présentent des troubles du langage ainsi que des atteintes non neurologiques, reflet de l'expression ubiquitaire des protéines du complexe BAF. Outre l'implication du complexe BAF (npBAF) dans le maintien des progéniteurs neuronaux, il existe, au cours du neurodéveloppement, un « switch » moléculaire dans la composition du complexe BAF (nBAF) qui interrompt le programme « progéniteur » et démarre celui de différenciation. Ainsi les phénotypes des syndromes CSS et NB associent des anomalies de la neurogenèse ainsi que de la différenciation, les deux phénomènes contribuant au déficit intellectuel. Des mutations dans des facteurs de transcription

comme FOXG1 peuvent aussi entraîner un défaut de prolifération des progéniteurs neuronaux et une différenciation trop précoce (Florian et coll., 2012). La microcéphalie peut ainsi résulter d'un dysfonctionnement mitotique altérant la prolifération cellulaire des progéniteurs ou favorisant l'apoptose neuronale. Il est aussi montré que la microcéphalie peut être consécutive à des anomalies des mécanismes de réparation des dommages de l'ADN suite à des mutations dans les gènes *NBN* (AKA *NBS1*), *ATR*, *LIG4*, *PNKP* et *NHEJ1*, bien que la sensibilité du cerveau par rapport aux autres tissus et organes est inexplicé (Gilmore et Walsh, 2013). Bien que chez l'Homme aucun syndrome avec microcéphalie ne soit lié directement à une augmentation de la mort neuronale au cours du développement, les souris déficientes en *AMSH* développent une microcéphalie post-migratoire consécutive à une mort neuronale (Ishii et coll., 2001).

## Migration neuronale et polarité neuronale

Les déficiences intellectuelles sont associées dans un bon nombre de cas à des malformations cérébrales majeures et/ou mineures pouvant fréquemment affecter le corps calleux (aspect dysplasique, court, verticalisé, hypoplasique), le septum pellucidum, le système ventriculaire, le cortex cérébral (dysplasies corticales diffuses ou focales), le cervelet (hypoplasie, atrophie), et les espaces liquidiens péricérébraux (élargissement). Ces malformations sont souvent détectées par les techniques neuroradiologiques comme l'imagerie par résonance magnétique. La fréquence de ces anomalies de la structure encéphalique varie considérablement selon les études et dépend notamment des critères de sélection des patients et de la considération de la déficience intellectuelle comme un signe isolé ou faisant partie intégrante d'un syndrome. Les anomalies dysgénésiques cérébrales représentent ainsi une cause importante dans l'étiologie des déficiences intellectuelles.

Les dysplasies corticales cérébelleuses sont essentiellement dues à des altérations de la migration des précurseurs cellulaires cérébelleux qui peuvent être consécutives à des troubles de la maturation vasculaire, des infections, des toxiques, des radiations, des mutations géniques ou des anomalies chromosomiques. Les cellules de Purkinje, par l'intermédiaire notamment de la sécrétion du facteur Sonic Hedgehog (SHH), contrôlent la maturation des cellules de la glie de Bergman et la migration des cellules des grains externes. Une migration correcte et une localisation finale adaptée des cellules de Purkinje conditionnent donc le développement cortical cérébelleux.

Les malformations du développement du cortex cérébral ont été classées en 2005 par Barkovich et collaborateurs (Barkovich et coll., 2005). Cette classification a été récemment revisitée en tenant compte des mécanismes neurobiologiques démontrés ou suspectés (Barkovich et coll., 2012). Dans cette classification constituée de trois groupes, se distingue le groupe des malformations consécutives à des anomalies de migration neuronale. Ce groupe est divisé en 4 sous-groupes :

- les malformations avec anomalies neuroépendymaires à l'origine des hétérotopies périventriculaires ;
- les malformations dues à des anomalies de migration (radiale et non-radiale) généralisée (impliquant les gènes *DCX*, *TUBA1A*, *LIS1*, *ARX*, *RELN*, *VLDLR*) ;
- les malformations probablement dues à des anomalies de la migration tangentielle ou radiale tardive ;
- les malformations dues à des anomalies de migration terminale et à des défauts de la membrane piaie (*POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE*, *LAMA1A*, *LAMC3*, *SRD5A3*, *ATP6VOA2*, *GPR56*).

Dans un grand nombre de cas, les anomalies de la gyration consécutives à des perturbations de la migration des neurones, notamment pyramidaux corticaux, concernent des protéines impliquées dans la constitution du fuseau mitotique des cellules progénitrices en division (*WDR62*, *TUBG1*), ou dans le transport vésiculaire intracellulaire dépendant des microtubules (*TUBA1A*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBB5*, *KIF5C*, *KIF2A*, *DYNC1H1*, *PAFAH1B1/LIS1*, *DCX*). L'altération de la dynamique des microtubules, du transport des organelles et/ou de la polarisation du trafic intracellulaire est ainsi à l'origine des anomalies de sortie de phase multipolaire, de transition multipolaire-bipolaire et donc de migration. Des modifications de l'adhésion cellulaire consécutive par exemple à des mutations dans le gène *GPR56* codant pour un récepteur transmembranaire interagissant avec la matrice extracellulaire induisent une migration excessive de neurones dans les espaces méningés, anomalie retrouvée aussi dans les structures pontique et cérébelleuse (Bahi-Buisson et coll., 2010). Les anomalies de migration neuronale associées à des brèches dans la membrane piaie sont essentiellement dues à des mutations dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans les voies de glycosylation de la matrice extracellulaire (*POMT1*, *POMT2*, *B3GNT1*, *ISPD*, *TMEM5*, *FKTN*, *FKRP*) à l'origine des syndromes de Walker-Warburg, de Fukuyama et des lissencéphalies pavimenteuses. Les anomalies de migration cellulaire peuvent être aussi à l'origine de malformations très sévères comme les hydrocéphalies, les mutations du gène *LICAM* codant pour une protéine transmembranaire jouant un rôle dans

l'adhésion cellulaire perturbant la guidance axonale et la migration cellulaire en étant un bel exemple.

## Différenciation neuronale

Au cours du neurodéveloppement, il existe une étroite coopération entre les signaux extracellulaires et les programmes transcriptionnels qui assurent aux neurones leur identité en partie liée à leurs date et lieu de naissance (neurones des différentes couches du cortex), leur spécification (neurones excitateurs *versus* inhibiteurs) et leurs caractéristiques morphologiques (cellules pyramidales, granulaires...).

De manière générale, la prolifération et la différenciation cellulaires sont deux processus biologiques liés et opposés nécessitant la mise en place de boucles de rétrocontrôle afin de limiter l'un ou l'autre des processus. Les mutations dans des facteurs favorisant une différenciation précoce (mutations dans le complexe BAFs ou FOXG1) sont responsables de la réduction du nombre de cellules se manifestant par une microcéphalie alors qu'à l'inverse des mutations dans un facteur limitant la prolifération des cellules sont associées avec une macrocéphalie. Le gène *ZBTB18* délété chez des patients présentant le syndrome de microcéphalie 1qter (DI, retard de langage, crises d'épilepsie et agénésie du corps calleux) code pour un facteur de transcription dont l'inactivation conditionnelle dans le cerveau de la souris récapitule les phénotypes liés à la délétion (Xiang et coll., 2012). La caractérisation du modèle murin montre que *Zbtb18* régule positivement dans un premier temps la production de progéniteurs neuronaux intermédiaires, puis réprime l'expression des facteurs neurogéniques tels que *Ngn2* et *NeuroD1* au cours de la différenciation de ces progéniteurs en neurones matures. À l'inverse, les mutations dans *CHD8* codant pour un facteur de remodelage de la chromatine, sont retrouvées chez des patients atteints d'autisme et présentant une macrocéphalie ; la protéine *CHD8* participerait à la répression de la voie de signalisation moléculaire *Wnt/β-caténine* dont la fonction dans le neurodéveloppement est bien connue, notamment dans la prolifération cellulaire (Sugathan et coll., 2014).

Suite à l'arrêt de la migration, les neurones subissent des changements morphologiques, notamment le passage d'un aspect bipolaire à multipolaire. La dynamique des cytosquelettes d'actine et de microtubule est très importante dans les prolongements cellulaires et cette dynamique est à l'origine de la polarisation axono-dendritique, l'axone se développant en premier puis les dendrites. La croissance des axones et des dendrites est déterminée en partie par des facteurs environnementaux comme les molécules de guidage, mais

également par l'activité neuronale. L'activation des récepteurs induit une cascade moléculaire aboutissant à des remodelages locaux de l'actine au niveau des cônes de croissance des neurites. Ainsi, les mutations dans les gènes *ARHGEF6*, *ARHGEF9*, *FGD1*, *IQSEC2*, *LIMK1*, *MEGAP* ou *PAK3* codant pour des molécules de la voie de signalisation moléculaire des GTPases Rho (Ras Homologues) qui contrôlent la dynamique de l'actine sont associées à des défauts de croissance axonale et/ou d'arborisation dendritique (Stankiewicz et Linseman, 2014). L'initiation et l'allongement des neurites requièrent également la polymérisation des microtubules qui, outre une fonction de consolidation des neurites en croissance, participent également au transport des vésicules et organelles grâce à des protéines « motrices » attachées à ces microtubules. Une mutation récessive dans le gène *CLIP1* a été récemment identifiée dans une famille consanguine de DI (Larti et coll., 2014). *CLIP1* interagit avec l'extrémité positive des microtubules mais également avec les protéines *IQGAP1*, un effecteur des GTPases Rho et le complexe dynactine/dyneine. La perte de ces interactions suite à une mutation dans *CLIP1* entraînerait des altérations des dendrites et/ou du transport rétrograde des vésicules le long de l'axone ou des dendrites. *CLIP1* interagit également avec *LIS1* (*PAFAH1B1*), une protéine mutée dans les lissencéphalies de type 1 et de plus liée aux microtubules par l'intermédiaire du complexe dyneine. Les neurones hétérotopiques des souris hétérozygotes pour une mutation dans *LIS1* présentent des réductions de la longueur et du nombre d'embranchements dendritiques suggérant que l'altération du transport des vésicules le long des microtubules puisse être responsable du phénotype dendritique (Fleck et coll., 2000). De même, la protéine associée au microtubule *DCX* dont la perte de fonction est également responsable de malformations corticales participe à la croissance axonale en contrôlant l'adressage de vésicules permettant l'expansion de membranes à l'extrémité du cône de croissance (Deuel et coll., 2006).

## Synaptogenèse, maturation et plasticité synaptique

La plupart des synapses excitatrices sont portées par une structure spécialisée appelée épine dendritique qui est une protrusion émise depuis la dendrite et qui confère à la synapse des propriétés particulières. La tête de l'épine supporte le compartiment post-synaptique de la synapse qui se trouve relativement isolée de la branche dendritique. La découverte, il y a plus de quarante ans, d'anomalies de la densité et de la structure des épines dendritiques associée à la DI a orienté les bases physiopathologiques de la DI vers la synapse (Purpura et coll., 1974). Ainsi, le cortex cérébral de patients atteints de

syndrome de Down présente des réductions de la longueur et des ramifications des dendrites ainsi qu'une diminution de la densité des épines (Takashima et coll., 1981). D'autres syndromes tel que celui de l'X fragile sont également caractérisés par la présence de longues épines tortueuses qui sont des formes immatures des épines dendritiques. L'identification de mutations dans des gènes codant pour des molécules impliquées dans la synaptogenèse ou la transmission synaptique (Weiler et coll., 1997 ; Billuart et coll., 1998 ; D'Adamo et coll., 1998) a confirmé que les pathologies de la synapse ou « synaptopathies » sont responsables non seulement de DI mais également d'autres phénotypes co-morbides tels que l'autisme (Grant, 2012).

La synaptogenèse nécessite l'activation de gènes codant pour des protéines synaptiques, la formation et le transport de vésicules comportant les complexes protéiques nécessaires à la différenciation des compartiments synaptiques. Suite à la formation de la jonction entre deux neurones, une phase de maturation conduit au remodelage coordonné des compartiments pré- et post-synaptique aboutissant à une synapse fonctionnelle. Par la suite, les connexions s'adaptent en fonction de l'activité neuronale spontanée et induite par l'apprentissage pour transformer le circuit immature en un réseau de neurones fonctionnels avec des profils organisés d'activité neuronale. Ces remodelages sont largement dépendants de la balance entre les transmissions excitatrice et inhibitrice ainsi que des mécanismes de plasticité synaptique notamment lors de la transmission glutamatergique. L'expression de récepteurs au glutamate de type AMPA à la surface de la synapse conditionne la réponse de la synapse qui peut être soit facilitée ou inhibée lors des phénomènes de potentialisation (LTP) ou de dépression (LTD) à long terme.

Au cours des deux premières années de la vie, il est produit un large excès de synapses, bon nombre d'entre elles étant éliminées dans les seize suivantes. Cette phase de maturation dans laquelle se construisent les réseaux neuronaux est caractérisée par la disparition et la stabilisation de synapses, l'élagage de certaines branches dendritiques, la rétraction de l'axone et éventuellement la mort neuronale. Au cours de cette phase, la voie de signalisation moléculaire mTOR régule l'autophagie permettant l'élimination des épines dendritiques. L'hyperactivation de cette voie inhibe l'autophagie et est associée avec un excès d'épines dendritiques dans le cortex de patients autistiques ou dans un modèle animal KO pour *Tsc2* (Tang et coll., 2014). De même les mutations à l'état hétérozygote dans le gène *SynGAP1*, codant pour un inhibiteur de la voie de signalisation Ras/MAPK, sont responsables de DI et d'autisme ; le modèle murin correspondant présente une maturation trop précoce des synapses excitatrices provoquant un déséquilibre entre les transmissions excitatrices et inhibitrices à l'origine de la DI (Ozkan et coll., 2014).

D'autres gènes impliqués dans la DI ou l'autisme codent pour des protéines dont les fonctions régulent le trafic des vésicules synaptiques dans le compartiment pré-synaptique. Ainsi des mutations dans les protéines Synaptophysine, alpha-GDI ou Oligophrenine-1 affectent l'endocytose ou le recyclage des vésicules synaptiques (Khelifaoui et coll., 2009 ; Gordon et coll., 2013). Une grande majorité des gènes de DI ou d'autisme code pour des protéines associées avec le compartiment post-synaptique. Au niveau de la synapse excitatrice, les récepteurs au glutamate sont concentrés, face au bouton pré-synaptique, dans une zone dense aux électrons (PSD) où plus de mille protéines sont localisées. Cette zone assure l'interface entre les molécules d'adhésion et le cytosquelette d'actine permettant l'ancrage des récepteurs à la membrane. Des mutations dans des molécules d'adhésion comme IL1RAPL1 (Ramos-Brossier et coll., 2014) ou Neuroligine 4 (Laumonnier et coll., 2004) qui interagissent en trans avec PTPdelta ou la  $\beta$ -neurexine perturbent la synaptogenèse et conduisent à des DI et/ou à de l'autisme. D'autres mutations affectent directement les récepteurs tels que la sous-unité GluR3 des récepteurs AMPA ou des protéines associées au récepteur telles que SAP102 codée par le gène *DLG3* ; les modèles murins correspondant présentent des défauts d'apprentissage spatial et une augmentation de la plasticité dans l'hippocampe (Meng et coll., 2003 ; Cuthbert et coll., 2007 ; Soto et coll., 2014).

Les modifications de la force synaptique et les remodelages structuraux des réseaux neuronaux pendant l'apprentissage sont à la base des processus de mémorisation et sont maintenus pendant la vie adulte. Suite à l'activation des récepteurs au glutamate, l'augmentation de calcium et de sodium contribue à la formation d'un courant excitateur post-synaptique qui, après sommation avec les autres courants excitateurs, mais également inhibiteurs, pourra déclencher un potentiel d'action au niveau du soma du neurone. Outre cette fonction dans la neurotransmission, l'entrée de calcium va également déclencher différentes cascades moléculaires relayées par des protéine kinases et des protéine phosphatases dont le but physiologique est de moduler la force de la libération du neurotransmetteur et la sensibilité de la réponse à celui-ci. Il existe plusieurs phases de réponse, une première immédiate indépendante de la synthèse protéique, une seconde qui module localement la traduction protéique au niveau de l'épine et une troisième phase plus tardive conduisant à la transcription dans le noyau. L'ensemble de ces réponses est associé au remodelage dynamique de la structure des épines dendritiques notamment les cytosquelettes d'actine et les microtubules.

La stimulation de certains récepteurs du glutamate comme les récepteurs métabotropiques mGluR vont conduire à l'activation de la traduction locale de protéines impliquées dans le contrôle de la plasticité synaptique (LTD



dépendante de mGluR) telles que les protéines ARC ou OPHN1 contrôlant l'endocytose d'autres récepteurs au glutamate de type AMPA. La protéine FMRP, mutée dans le syndrome de l'X fragile, inhibe la traduction d'un grand nombre d'ARNm cibles stockés dans l'épine sous forme de granules. La déphosphorylation de FMRP induite par la voie mTOR suite à l'activation par mGluR5 libère le complexe répresseur et permet l'initiation de la traduction par le facteur eIF4E. En l'absence de FMRP, l'induction de la LTD dépendante des récepteurs mGluR est largement facilitée conduisant à un retrait excessif de récepteurs AMPA et à une plasticité synaptique non adaptée (Bagni et Oostra, 2013).

Parmi les voies de signalisation moléculaire qui régule la transcription, la voie ERK/MAPK est activée au cours des phénomènes de plasticité synaptique et de mémorisation et conduit à l'expression des gènes tels que *Arc*, *c-fos* ou *BDNF* via le facteur de transcription CREB. Des mutations dans les gènes *NF1* et *RSK2* codant pour des éléments de la voie Ras-ERK sont responsables respectivement de la neurofibromatose de type 1 et du syndrome de Coffin-Lowry, deux pathologies associées à une DI (Pereira et coll., 2010). La phosphorylation de RSK2 par ERK conduit notamment à l'ouverture de la chromatine facilitant l'accès des facteurs de transcription aux promoteurs cibles. De nombreux gènes jouant un rôle dans les DI codent pour des protéines impliquées dans la régulation épigénétique de l'expression de gènes cibles c'est-à-dire au niveau de modifications de la structure de la chromatine (acétylation des histones) ou de l'ADN (méthylation). Parmi celles-ci, on peut distinguer les protéines ID qui apposent ces modifications épigénétiques (RSK, CREBBP, EP300, EHMTs, DNMTs), celles qui les lisent et modifient la structure de la chromatine (MeCP2, MEDs, ARIDs, CHDs) et enfin celles qui les retirent (KDM5C, HDAC4, PHF8) (Bienvenu et Chelly, 2006 ; Kleefstra et coll., 2014).

## Opportunité thérapeutique dans la DI : approches ciblées par les mécanismes physiopathologiques

Parmi les différentes causes de DI, les malformations importantes du cerveau (holoprosencéphalies, hydrocéphalie ou malformations corticales sévères) ne sont actuellement pas propices à un traitement car, outre une intervention très précoce lors de la gestation, ces défauts anatomiques majeurs sont un obstacle au développement des circuits neuronaux. À l'inverse, les « synaptopathies » sont plus favorables à une intervention, puisqu'elles touchent principalement au fonctionnement de la synapse. Ainsi la fenêtre

thérapeutique est étroitement liée aux fonctions de la protéine ou des protéines incriminées dans la DI et dans le neurodéveloppement.

La caractérisation des modèles animaux et cellulaires humains, dérivés notamment des cellules souches induites (iPS), a mis en évidence des altérations de voies de signalisation moléculaire associées à des phénotypes comportementaux, électrophysiologiques, neuro-anatomiques et/ou cellulaires. La dissection fine des mécanismes physiopathologiques sur ces modèles a permis de trouver un ou plusieurs liens de cause à effet entre des voies de signalisation moléculaire et des phénotypes définissant ainsi des approches thérapeutiques ciblées. L'implication de nombreuses molécules « commutatrices » comme les protéines kinases, les phosphatases ou encore les GTPases dans le développement ou le fonctionnement synaptique ouvre ainsi de nombreuses possibilités thérapeutiques utilisant des inhibiteurs ou activateurs de ces protéines comme cibles.

Dans le cas du syndrome de Down, le cerveau des patients présente plusieurs altérations neurologiques comme une réduction de la taille, un déficit neuronal dans certaines aires cérébrales et des anomalies de la morphologie neuronale résultant d'une dérégulation multiple de la neurogenèse, de la différenciation et de la fonction synaptique. Avec l'âge apparaissent également des signes de neurodégénérescence qui peuvent être secondaires aux altérations du développement et/ou au stress oxydatif lié à la trisomie 21. Sur le plan génétique, le syndrome de Down est caractérisé par un chromosome 21 surnuméraire, toutefois un nombre restreint de gènes codants (ou non) est sensible au dosage génique et responsable des symptômes majeurs. Parmi ceux-ci, le gène *DYRK1A* contribue significativement à la pathologie, puisque les études fonctionnelles de ce gène montre que la protéine kinase *DYRK1A* est impliquée non seulement dans différentes étapes du développement pré- et post-natal en modulant l'expression des gènes via le complexe REST mais aussi dans la transmission synaptique notamment dans le recyclage des vésicules synaptiques (Lepagnol-Bestel et coll., 2009 ; Becker et coll., 2014). L'administration en période postnatale d'un inhibiteur de *DYRK1A*, issu d'un dérivé extrait du thé vert, l'epigallocatechin-3-gallate (EGCG), normalise ainsi les déficits cognitifs chez l'animal et l'Homme (De la Torre et coll., 2014). Bien que le traitement puisse en théorie être administré pendant 28 semaines, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais cliniques en prénatal (Guedj et coll., 2014). Concernant les signes de neurodégénérescence, un traitement chronique à long terme des patients permettra d'évaluer les conséquences à long terme de ces améliorations.

Concernant les « synaptopathies » responsables de DI et de troubles autistiques, la plupart des thérapies en cours d'essais cliniques repose sur la

restauration de l'équilibre, soit dans la balance entre les neurotransmissions excitatrice et inhibitrice (E/I), soit dans la plasticité synaptique. Des agonistes ou antagonistes plus ou moins spécifiques de récepteurs aux différents neurotransmetteurs sont ainsi administrés pour tenter de corriger la balance E/I. Dans le syndrome de Down ou dans divers modèles murins de trisomie 21 où il a été montré un excès d'inhibition, l'administration chronique d'agoniste inverse de la sous-unité alpha 5 du récepteur GABAA rétablit ainsi le déséquilibre et améliore les performances cognitives des animaux sans déclencher de crises d'épilepsie (Martinez-Cué et coll., 2013 et 2014). À l'inverse, dans le syndrome de l'X fragile associé à une réduction de la transmission inhibitrice, l'administration d'arbaclofène ou de ganaxolone, deux agonistes GABAB améliore le comportement social, l'anxiété et le déficit d'attention des patients X fragile (Lozano et coll., 2014).

D'autres stratégies thérapeutiques ciblant la plasticité synaptique sont envisagées dans le syndrome X fragile. En effet, il a été montré chez l'animal que la perte de la protéine FMRP conduit à un excès de dépression à long terme suite à l'hyperactivation des signaux moléculaires en aval des récepteurs métabotropiques mGluR5. L'administration d'antagonistes (MPEP ou CTEP) à la souris normalise l'expression des récepteurs AMPA à la surface post-synaptique et restaure la LTD à son niveau de base. Chez l'Homme, la molécule n'a un effet bénéfique que dans une sous-population de patients, celle présentant une extinction totale de l'expression de FMRP après méthylation complète du locus (Jacquemont et coll., 2011). Ainsi, la méthylation de l'ADN représenterait un biomarqueur intéressant permettant d'identifier les patients « répondeurs ». Enfin, la régulation locale de la traduction dans les synapses est un autre mécanisme ciblé non seulement dans le syndrome de l'X fragile mais également chez des patients atteints de sclérose tubéreuse. En effet, chez ces patients ainsi que chez certains patients autistes, la voie mTOR est hyperactivée conduisant à un excès de synthèse de molécules synaptiques et à une plasticité synaptique dérégulée. L'administration d'analogues de la rapamycine, un inhibiteur de mTOR chez les souris *Tsc1*<sup>-/-</sup> ou *Tsc2*<sup>-/-</sup>, améliore la survie et le comportement des animaux (Franz, 2011 ; Curatolo et Moavero, 2012). Chez l'Homme, l'évérolimus, un de ces inhibiteurs, est prescrit pour ses capacités à réduire les astrocytomes et l'évaluation de ses effets sur la cognition est en cours (Franz, 2013).

**En conclusion**, cette synthèse sur les mécanismes physiopathologiques des DI est largement focalisée sur le neurone et son développement. Mais il existe également des pathologies liées à des altérations des cellules gliales comme le syndrome d'Alexander dans lequel les mutations dans le gène codant pour la GFAP conduit à l'accumulation de filaments intermédiaires

anormaux et secondairement à une démyélinisation. Dans d'autres cas, les mutations dans les gènes affectent les deux types cellulaires, l'un et l'autre contribuant à la physiopathologie de la DI. Ainsi des modèles animaux mosaïques pour des mutations dans FMRP ou MeCP2 présentant une altération des fonctions des cellules gliales suite aux mutations conduisent à des effets sur la morphologie neuronale des cellules non-mutées montrant l'effet cellulaire non-autonome des mutations (Ballas et coll., 2009). La caractérisation des conséquences des mutations sur les cellules gliales permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans ces pathologies.

Les protéines absentes ou mutées dans les DI participent généralement à plusieurs étapes du neurodéveloppement (par exemple, DYRK1A). Il faut donc discerner les effets primaires des mutations des effets secondaires, et ainsi apprécier la contribution relative de ceux-ci sur la physiopathologie (déficit de recapture du glutamate entraînant un stress oxydatif et un métabolisme mitochondrial anormal à l'origine d'une neurotoxicité).

Les molécules ont généralement plusieurs fonctions dans les différents compartiments cellulaires (par exemple, OPHN1 et FMRP) et les approches thérapeutiques sont donc multiples. La combinaison de molécules à effets complémentaires pourrait ainsi améliorer significativement le déficit intellectuel (par exemple inhiber une voie de signalisation hyperactive et compenser un mécanisme cellulaire déficient sans que le lien entre les deux soit connu).

**Thierry Bienvenu**

*Hôpital et Institut Cochin*

**Pierre Billuart**

*Institut Cochin, Inserm U 1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes*

## **BIBLIOGRAPHIE**

BAGNI C, OOSTRA BA. Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet A* 2013, **161A** : 2809-2821

BAHI-BUISSON N, POIRIER K, BODDAERT N, FALLET-BIANCO C, SPECCHIO N, et coll. GPR56-related bilateral frontoparietal polymicrogyria: further evidence for an overlap with the cobblestone complex. *Brain* 2010, **133** : 3194-3209

BALLAS N, LIOY DT, GRUNSEICH C, MANDEL G. Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nat Neurosci* 2009, **12** : 311-317

- BARBELANNE M, TSANG WY. Molecular and cellular basis of autosomal recessive primary microcephaly. *Biomed Res Int* 2014, **2014** : 547986
- BARKOVICH AJ, KUZNIECKY RI, JACKSON GD, GUERRINI R, DOBYNS WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005, **65** : 1873-1887
- BARKOVICH AJ, GUERRINI R, KUZNIECKY RI, JACKSON GD, DOBYNS WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012, **135** : 1348-1369
- BECKER W, SOPPA U, TEJEDOR FJ. DYRK1A: a potential drug target for multiple Down syndrome neuropathologies. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014, **13** : 26-33
- BIENVENU T, CHELLY J. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nat Rev Genet* 2006, **7** : 415-426
- BILLUART P, BIENVENU T, RONCE N, DES PORTES V, VINET MC, et coll. Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 1998, **392** : 923-926
- CURATOLO P, MOAVERO R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Curr Neuroparmacol* 2012, **10** : 404-415
- CUTHBERT PC, STANFORD LE, COBA MP, AINGE JA, FINK AE, et coll. Synapse-associated protein 102/dlgh3 couples the NMDA receptor to specific plasticity pathways and learning strategies. *J Neurosci* 2007, **27** : 2673-2682
- D'ADAMO P, MENEGON A, LO NIGRO C, GRASSO M, GULISANO M, et coll. Mutations in GDI1 are responsible for X-linked non-specific mental retardation. *Nat Genet* 1998, **19** : 134-139
- DE LA TORRE R, DE SOLA S, PONS M, DUCHON A, DE LAGRAN MM, et coll. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res* 2014, **58** : 278-288
- DEUEL TA, LIU JS, CORBO JC, YOO SY, RORKE-ADAMS LB, WALSH CA. Genetic interactions between doublecortin and doublecortin-like kinase in neuronal migration and axon outgrowth. *Neuron* 2006, **49** : 41-53
- FLECK MW, HIROTSUNE S, GAMBELLO MJ, PHILLIPS-TANSEY E, SUARES G, et coll. Hippocampal abnormalities and enhanced excitability in a murine model of human lissencephaly. *J Neurosci* 2000, **20** : 2439-2450
- FLORIAN C, BAHU-BUISSON N, BIENVENU T. FOXG1-Related disorders: From clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol* 2012, **2** : 153-163
- FRANZ DN. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011, **11** : 1181-1192
- FRANZ DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics* 2013, **7** : 211-221

GILMORE EC, WALSH CA. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013, **2** : 461-478

GORDON SL, COUSIN MA. X-linked intellectual disability-associated mutations in synaptophysin disrupt synaptobrevin II retrieval. *J Neurosci* 2013, **33** : 13695-13700

GRANT SG. Synaptopathies: diseases of the synaptome. *Curr Opin Neurobiol* 2012, **22** : 522-529

GUEDJ F, BIANCHI DW, DELABAR JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014, **26** : 92-103

ISHII N, OWADA Y, YAMADA M, MIURA S, MURATA K, et coll. Loss of neurons in the hippocampus and cerebral cortex of AMSH-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2001, **21** : 8626-8637

JACQUEMONT S, CURIE A, DES PORTES V, TORRIOLI MG, BERRY-KRAVIS E, et coll. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 2011, **3** : 64ra1

KHELFAOUI M, PAVLOWSKY A, POWELL AD, VALNEGRI P, CHEONG KW, et coll. Inhibition of RhoA pathway rescues the endocytosis defects in Oligophrenin1 mouse model of mental retardation. *Hum Mol Genet* 2009, **18** : 2575-2583

KLEEFSTRA T, SCHENCK A, KRAMER JM, VAN BOKHOVEN H. The genetics of cognitive epigenetics. *Neuropharmacology* 2014, **80** : 83-94

LARTI F, KAHRIZI K, MUSANTE L, HU H, PAPARI E, et coll. A defect in the CLIP1 gene (CLIP-170) can cause autosomal recessive intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 2014, **23** : 331-336

LAUMONNIER F, BONNET-BRILHAULT F, GOMOT M, BLANC R, DAVID A, et coll. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004, **74** : 552-557

LEPAGNOL-BESTEL AM, ZVARA A, MAUSSION G, QUIGNON F, NGIMBOUS B, et coll. DYRK1A interacts with the REST/NRSF-SWI/SNF chromatin remodelling complex to deregulate gene clusters involved in the neuronal phenotypic traits of Down syndrome. *Hum Mol Genet* 2009, **18** : 1405-1414

LOZANO R, HARE EB, HAGERMAN RJ. Modulation of the GABAergic pathway for the treatment of fragile X syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014, **10** : 1769-1779

MARTÍNEZ-CUÉ C, MARTÍNEZ P, RUEDA N, VIDAL R, GARCÍA S, et coll. Reducing GABAA  $\alpha 5$  receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of down syndrome. *J Neurosci* 2013, **33** : 3953-3966

MARTÍNEZ-CUÉ C, DELATOUR B, POTIER MC. Treating enhanced GABAergic inhibition in Down syndrome: Use of GABA  $\alpha 5$ -selective inverse agonists. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, **46P2** : 218-227

- MENG Y, ZHANG Y, JIA Z. Synaptic transmission and plasticity in the absence of AMPA glutamate receptor GluR2 and GluR3. *Neuron* 2003, **39** : 163-176
- OZKAN ED, CRESOON TK, KRAMÁR EA, ROJAS C, SEESE RR, et coll. Reduced cognition in Syngap1 mutants is caused by isolated damage within developing forebrain excitatory neurons. *Neuron* 2014, **82** : 1317-1333
- PAVLOWSKY A, CHELLY J, BILLUART P. Major synaptic signaling pathways involved in intellectual disability. *Mol Psychiatry* 2012, **17** : 663
- PEREIRA PM, SCHNEIDER A, PANNETIER S, HERON D, HANAUER A. Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010, **18** : 627-633
- PURPURA DP. Dendritic spine "dysgenesis" and mental retardation. *Science* 1974, **186** : 1126-1128
- RAMOS-BROSSIER M, MONTANI C, LEBRUN N, GRITTI L, MARTIN C, et coll. Novel IL1RAPL1 mutations associated with intellectual disability impair synaptogenesis. *Hum Mol Genet* 2014, **24** : 1106-1118
- RONAN JL, WU W, CRABTREE GR. From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin. *Nat Rev Genet* 2013, **14** : 347-359
- SOTO D, ALTAFAJ X, SINDREU C, BAYÉS A. Glutamate receptor mutations in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Commun Integr Biol* 2014, **7** : e27887
- STANKIEWICZ TR, LINSEMAN DA. Rho family GTPases: key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2014, **8** : 314
- SUGATHAN A, BIAGIOLI M, GOLZIO C, ERDIN S, BLUMENTHAL I, et coll. CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, **111** : E4468-4477
- TAKASHIMA S, BECKER LE, ARMSTRONG DL, CHAN F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. *Brain Res* 1981, **225** : 1-21
- TANG G, GUDSNUK K, KUO SH, COTRINA ML, ROSOKLIJA G, et coll. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron* 2014, **83** : 1131-1143
- WEILER IJ, IRWIN SA, KLINTSOVA AY, SPENCER CM, BRAZELTON AD, et coll. Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 5395-5400
- XIANG C, BAUBET V, PAL S, HOLDERBAUM L, TATARD V, et coll. RP58/ZNF238 directly modulates proneurogenic gene levels and is required for neuronal differentiation and brain expansion. *Cell Death Differ* 2012, **19** : 692-702