

# Aspects génétiques du syndrome de Rett

Laurent Villard, PhD

Aix Marseille Université, Inserm U1251, Centre de Génétique Médicale de Marseille, Faculté de Médecine de Marseille, France

## ADN, gènes et protéines : concepts nécessaires

Le syndrome de Rett est une maladie génétique. Les maladies génétiques sont causées par la présence de variations dans la séquence de la molécule d'ADN, contenue dans chaque cellule. L'ADN contient toutes les instructions nécessaires pour construire un organisme et le faire vivre. Chaque instruction dans l'ADN s'appelle un gène. Les gènes eux-mêmes sont fractionnés en plusieurs segments d'ADN séparés les uns des autres appelés "exons".

Il y a environ 30 000 gènes dans l'ADN humain. Chaque gène contient des instructions pour assembler des acides aminés indépendants en une chaîne d'acides aminés appelée protéine. Ces protéines constituent l'ensemble de notre corps, de nos muscles à notre peau et de nos articulations à notre cerveau.

L'ADN humain est contenu dans 23 paires de chromosomes ( $23 \times 2 = 46$  chromosomes). Les paires de chromosomes 1 à 22 sont présentes chez les hommes et les femmes. Les chromosomes déterminant le sexe sont différents: les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (XY), tandis que les femmes ont deux chromosomes X (XX). Chez les femmes, l'un des deux chromosomes X est réduit au silence par un processus appelé inactivation du chromosome X (voir ci-dessous).

Les variants de séquence de l'ADN sont des changements permanents au sein de la molécule d'ADN. Ces variants peuvent être transmis des parents aux enfants. Lorsque ces variants se produisent dans une séquence d'ADN qui code pour une protéine, ils peuvent avoir plusieurs conséquences : 1- le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la protéine, on parle alors de "variants faux-sens" ; 2- le remplacement d'un acide aminé par une instruction provoquant l'interruption de la synthèse de la protéine, appelé "variant non-sens" ; 3- la perte ou le gain de segments d'ADN de longueur variable, appelés respectivement délétion ou insertion. Dans le cas de délétions ou d'insertions, la conséquence dans le gène est appelée "décalage du cadre de lecture", entraînant généralement une interruption de la synthèse des protéines; 4- aucune conséquence (ces variants sont appelés "polymorphismes").

## Pourquoi des variants apparaissent-ils dans l'ADN ?

Lorsqu'une cellule se divise (pendant le développement ou chez l'adulte), elle doit dupliquer son ADN. Ce processus est particulièrement complexe et n'est pas totalement exempt d'anomalie. Ces erreurs introduisent des variants dans la molécule d'ADN nouvellement synthétisée. Les généticiens ont calculé que chaque nouveau-né acquiert de nouveaux variants aléatoires qui étaient absents de l'ADN de ses parents (c'est ce que l'on appelle des variants "de novo"). De plus, ils portent également un ensemble spécifique de variants hérités de leurs parents. À travers les générations, ce processus a généré une énorme quantité de variants dans la molécule d'ADN. Des centaines de milliers de variants sont connus dans l'ADN humain. La plupart de ces variants ne causent pas de maladie. Cependant, un variant aléatoire se produit parfois dans un segment d'ADN où il modifie la séquence codante d'un gène de telle manière que la protéine correspondante perd sa fonction normale (totalement ou partiellement). Ce sous-groupe de variants peut provoquer une maladie génétique telle que le syndrome de Rett.

## Des variants dans plusieurs gènes peuvent provoquer le syndrome de Rett

Le gène majeur impliqué dans le syndrome de Rett est appelé MECP2. Cet acronyme désigne la

protéine appelée "Methyl CpG binding protein 2". Le gène MECP2 a été identifié pour la première fois chez la souris en 1992 par le laboratoire d'Adrian Bird en Écosse [1]. Le gène humain correspondant a été identifié quatre ans plus tard [2]. Ces travaux ont été effectués longtemps avant que l'on découvre que des variants dans ce gène provoquaient une maladie génétique, une découverte majeure réalisée par le laboratoire de Huda Zoghbi en 1999 [3].

Le gène MECP2 est situé sur le chromosome X chez l'Homme. Il est composé de 4 exons codant pour une protéine de 486 acides aminés. La protéine MECP2 est qualifiée de "modulateur transcriptionnel", ce qui signifie qu'elle régule l'expression de centaines de gènes dans notre génome. Sa fonction est particulièrement importante pour assurer le bon fonctionnement du cerveau [4].

Le gène CDKL5 (également appelé STK9) est situé sur le chromosome X. En 2004, deux études publiées simultanément ont identifié des variants du gène CDKL5 chez des patients partageant des signes cliniques avec des patients atteints du syndrome de Rett [5,6]. Le tableau clinique des enfants porteurs d'un variant du gène CDKL5 ne recouvre que partiellement celui du syndrome de Rett classique [7]. Plusieurs auteurs remettent en cause la classification des patients porteurs d'une mutation du gène CDKL5 dans le groupe des patients atteints du « syndrome de Rett ». Ils pensent plutôt que ces enfants souffrent d'une maladie différente [8].

L'implication du gène FOXP1 dans une forme variante du syndrome de Rett a été publiée en 2008 en décrivant des enfants atteints de la forme dite "congénitale" du syndrome de Rett. Les variants dans CDKL5 ou FOXP1 sont une cause rare du syndrome de Rett et le phénotype clinique de ces patients est quelque peu différent de celui des patients atteints du syndrome de Rett classique.

Des phrases comme "gène du syndrome de Rett" ou "ma fille a le gène du syndrome de Rett" sont erronées. Il n'y a pas de "gène du syndrome de Rett". Il existe des variants provoquant le syndrome de Rett lorsqu'ils se produisent dans des gènes spécifiques. Les versions "normales" des gènes ne causent pas de maladie. Les gènes MECP2, CDKL5 et FOXP1 sont présents chez tout le monde et ils codent pour des protéines remplissant une ou plusieurs fonctions.

### **Pourquoi les patients atteints du syndrome de Rett sont-ils presque toujours des filles ou des femmes ?**

Les variants de l'ADN se produisent par hasard, lorsque les cellules se divisent (voir ci-dessus). Les spermatozoïdes sont produits par milliards durant la vie des hommes. Cela induit des milliards de copies d'ADN et des milliards de possibilités qu'un variant provoquant une maladie génétique puisse se produire. Par conséquent, le risque de contenir un variant pathogène est beaucoup plus élevé dans les spermatozoïdes que dans les ovules. Parce que les pères transmettent leur chromosome Y à leur fils (et non leur X), ils ne peuvent pas transmettre de variants du gène MECP2 à leur fils. Cela explique probablement pourquoi la majorité des cas touchés par le syndrome de Rett sont des femmes. Il existe des patients de sexe masculin présentant une maladie génétique provoquée par un variant du gène MECP2. Cependant, leur maladie est très différente du syndrome de Rett et va d'une encéphalopathie fatale à une déficience intellectuelle légère. Ces cas sont extrêmement rares, comparés aux cas féminins du syndrome de Rett.

### **Inactivation du chromosome X**

Le phénomène d'inactivation du chromosome X joue un rôle important dans le syndrome de Rett. L'inactivation du chromosome X survient chez toutes les femmes. L'un des deux chromosomes X est réduit au silence et ne contribue pas à la production de protéines à partir des gènes qu'il porte [11]. Le processus d'inactivation du chromosome X se produit tôt pendant le développement de l'embryon féminin. Il a lieu de manière aléatoire et le premier chromosome X (X1) ou le second chromosome X (X2) peut être réduit au silence dans une

cellule donnée. En moyenne, une femme aura 50% de ses cellules exprimant X1 et 50% de ses cellules exprimant X2. Elle sera une "mosaïque" de cellules exprimant l'un ou l'autre chromosome X (mais jamais les deux simultanément dans une même cellule). Dans le syndrome de Rett, lorsqu'un variant pathogène est présent dans le gène MECP2, un seul chromosome X porte le variant (l'enfant est dit "hétérozygote"). Si le variant est situé sur le chromosome X exprimé, la cellule sera "malade". Si le variant se situe sur le chromosome X inactif, la cellule sera normale. De ce fait, les femmes atteintes du syndrome de Rett sont une mosaïque de cellules malades et normales.

Considérant une population de femmes en bonne santé, le pourcentage d'inactivation du chromosome X varie d'une femme à l'autre, et du ratio attendu de 50:50 à plus de 90:10 chez 7% des femmes de moins de 25 ans [12].

Le pourcentage de cellules "normales" par rapport aux cellules "malades" chez une femme atteinte du syndrome de Rett a un impact sur la gravité de son tableau clinique. Le profil d'inactivation X n'est pas transmis des mères aux filles.

### Risque de récurrence

La grande majorité des cas de syndrome de Rett est causée par des variants de novo. Cela signifie que les parents de l'enfant malade ne sont pas porteurs du variant responsable de la maladie. Dans ce contexte, le risque de récurrence est faible et est identique au risque de la population générale d'avoir un variant provoquant le syndrome de Rett (0,43 à 0,71 pour 10 000 femmes [13]).

Il existe deux situations extrêmement rares où la récurrence peut être observée. La première situation est celle où le variant est présent dans plus d'un gamète (ovule ou spermatozoïde) d'un parent (c'est ce qu'on appelle le "mosaïcisme germinale" : les cellules souches à l'origine des spermatozoïdes ou des ovules portent le variant). Le second cas est celui où une mère est porteuse d'un variant du gène MECP2 provoquant la maladie et présente simultanément une inactivation complète du chromosome X porteur de ce variant (voir ci-dessus). Ce chromosome « provoquant la maladie » sera réduit au silence chez la mère non atteinte, mais pourra être transmis aux enfants affectés, y compris les hommes.

Les laboratoires génétiques peuvent facilement prendre en charge ces deux situations extrêmement rares où un variant provoquant une maladie a été identifiée chez un enfant atteint, et un conseil génétique ou un diagnostic prénatal peuvent être proposés si nécessaire. On précisera ici que le risque d'avoir un deuxième enfant atteint dans ces deux situations est beaucoup plus faible que le risque de perdre le fœtus après une amniocentèse.

Il est nécessaire de consulter un généticien pour discuter de ces sujets, toutes les situations et expériences individuelles étant uniques et exigeant un conseil personnalisé.

### Thérapie génique

La fonction du gène MECP2 n'est pas totalement comprise. Par conséquent, restaurer la fonction normale des processus dans lesquels il est impliqué pour « guérir » le syndrome de Rett pourrait s'avérer difficile. Une autre stratégie thérapeutique pourrait consister à remplacer la version pathogène de MECP2 par une version normale. Ce protocole de thérapie génique délivrerait la copie normale du gène aux cellules du patient. Du fait que le syndrome de Rett soit essentiellement une maladie du cerveau, les cellules cérébrales seraient les cibles principales. À cette fin, les scientifiques utilisent des virus appelés virus adéno-associés (AAV) modifiés pour réaliser une stratégie de type cheval de Troie. Les virus sont sécurisés en retirant leur ADN viral et en le remplaçant par la séquence codante MECP2. Cette stratégie est testée sur des animaux, avec des résultats encourageants [14-17]. Cependant, le chemin sera long avant que le même protocole puisse être utilisé chez les patients humains.

## Références

- [1] Lek, M., et al. (2016). *Nature*. 536:285-291.
- [2] Lewis, J. D. et al. (1992). *Cell*. 69, 905-914.
- [3] D'Esposito, M. et al. (1996). *Mamm Genome*. 7:533-535.
- [4] Amir, R. E. et al. (1999). *Nat. Genet.* 23:185-188.
- [5] Shah, R. R. & Bird, A. P. (2017). *Genome Med.* 9:17.
- [6] Tao, J. et al. (2004). *Am. J. Hum. Genet.* 75:1149-1154.
- [7] Weaving, L. S. et al. *Am. J. Hum. Genet.* 75:1079-1093.
- [8] Bahi-Buisson, N. et al. (2008). *Brain*. 131:2647-2661.
- [9] Fehr, S. et al. (2013). *Eur J Hum Genet.* 21:266-273.
- [10] Ariani, F. et al. (2008). *Am J Hum Genet.* 83:89-93.
- [11] Galupa, R. & Heard, E. (2015). *Curr Opin Genet Dev.* 31:57-66.
- [12] Sharp, A., Robinson, D. & Jacobs, P. (2000). *Hum Genet.* 107:343-349.
- [13] Bienvenu, T., et al. (2006). *Pediatr Neurol.* 34:372-375.
- [14] Gadalla, K. K. et al. (2013). *Mol Ther.* 21:18-30.
- [15] Garg, S. K. et al. (2013). *J Neurosci.* 33:13612-13620.
- [16] Matagne, V. et al. (2017). *Neurobiol Dis.* 99:1-11.
- [17] Sinnott, S. E. et al. (2017). *Mol Ther Methods Clin Dev.* 5:106-115.