

# Veille scientifique 2022

## Le syndrome d'Angelman

**Auteurs** : Maëlle CADIOU et Loréline MÉNAGER, étudiantes en Master au département de Biologie de l'ENS Paris-Saclay

**Relecture** : Pr Stéphanie Bury-Moné (Université Paris-Saclay)

Cette veille scientifique correspond à une sélection d'articles scientifiques parus entre avril 2021 et mai 2022. Elle est organisée en plusieurs parties :

- Introduction et définition du syndrome d'Angelman et cadre clinique
- Articles de recherche fondamentale sur le syndrome d'Angelman
- Articles recensant les thérapies en développement préclinique
- Éléments concernant les essais cliniques en cours
- Articles sur la communication et le cadre de vie des proches

### I) INTRODUCTION ET CADRE CLINIQUE

Le syndrome d'Angelman (SA) est un trouble neurodéveloppemental d'origine génétique dont la prévalence est aujourd'hui estimée à entre 1 enfant sur 10000 et 1 enfant sur 20000. Le cadre clinique de cette pathologie est relativement bien défini, avec des variations cliniques et des degrés de gravité différents en fonction des types d'anomalies génétiques : rires facilement provoqués, troubles du sommeil, tremblements des membres, ataxie (perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice), déficience intellectuelle sévère, absence de langage, microcéphalie postnatale modérée et épilepsie dans 90% des cas ([Duca et al., 2013](#)).

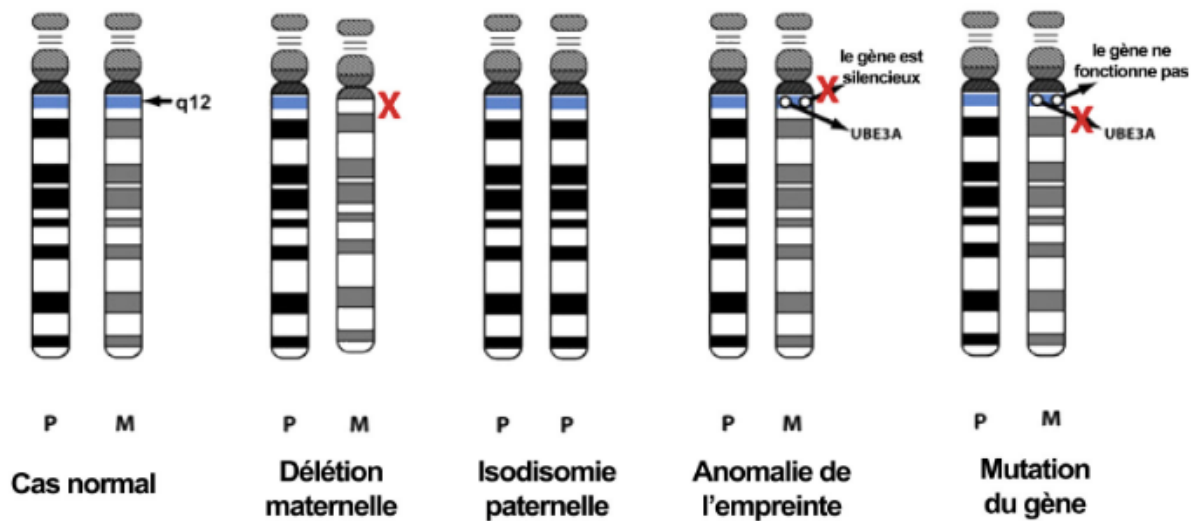
Le SA résulte d'un défaut d'expression et de la perte de fonction du gène *UBE3A* localisé sur le chromosome 15, codant pour la protéine Ubiquitine-ligase UBE3A (aussi connue sous le nom de E6AP). La protéine UBE3A joue divers rôles intracellulaires en contribuant à la dégradation de protéines par la voie du protéasome. La région 15q11q13 du chromosome sur laquelle se situe ce gène est soumise à une empreinte génomique parentale : il s'agit d'un phénomène épigénétique (marque apposée sur le génome) causant l'expression du gène par un seul des deux allèles parentaux, et seul le gène *UBE3A* d'origine maternelle est exprimé dans les neurones tandis que le gène d'origine paternelle est silencieux.

Quatre anomalies moléculaires peuvent expliquer la perte de fonction du gène *UBE3A*

- **Microdélétion d'origine maternelle** : une partie de l'exemplaire maternel du gène est manquante
- **Disomie uniparentale paternelle** : les deux exemplaires du gène proviennent du père (pas d'exemplaire provenant de la mère)
- **Mutation ponctuelle de l'exemplaire maternel du gène *UBE3A***
- **Défaut d'expression du gène *UBE3A*** : le gène ne présente aucune anomalie mais ne peut pas s'exprimer correctement

- **Anomalie de l’empreinte** : le gène présente un défaut de méthylation (marque épigénétique induisant une modification de l’ADN)

Pour certains patients, aucune anomalie n’est décelable.



<https://www.angelman-afsa.org/fichiers/Brochure%20SA-1505917205.pdf>

### **Aperçu bibliométrique global et visualisation du développement de la recherche sur le syndrome d'Angelman (F. Isabella Zampeta et al., Mai 2022)**

<https://doi.org/10.1007/s00439-022-02460-x>

Dans cet article, les auteurs ont cherché à explorer la littérature et résumer les différentes approches thérapeutiques utilisées pour le traitement du SA. Ils ont ainsi identifié les publications importantes et les changements de vision scientifique au cours de ces dernières années. Selon leur analyse, la quantité de publications concernant le SA a tendance à augmenter au cours du temps (environ 120 articles par an sont publiés en moyenne). Ces articles sont pratiquement tous publiés dans des revues de génétique telles que l'American Journal of Medical Genetics (AJMG), Human Molecular Genetics et American Journal of Human Genetics.

Au départ, la recherche sur le SA s’est concentrée sur les mécanismes génétiques et épigénétiques régissant son apparition. Afin d’établir des critères de diagnostic, la recherche sur le SA s’est ensuite axée sur la caractérisation clinique détaillée des patients, y compris pour décrire des phénotypes adultes. Puis la recherche sur le SA s’est concentrée sur les aspects moléculaires et physiopathologiques, permettant ainsi d’explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que l’utilisation des cellules souches pluripotentes induites (Cf. article Stem Cell Research, Li et al. dans la partie II) et la réactivation de l’allèle paternel UBE3A (Cf. partie III).

Les groupes de recherche ainsi que les chercheurs actifs étudiant le SA constituent un réseau plus ou moins défini, puisqu’il s’agit d’une maladie rare. Ce réseau est présenté dans une version interactive réalisée par les auteurs, accessible via le lien ci-dessous :

[https://app.vosviewer.com/?json=https://www.dropbox.com/s/b5i2bpg7jx1dj9u/VOSviewer\\_5535513863385252461.json?dl=1](https://app.vosviewer.com/?json=https://www.dropbox.com/s/b5i2bpg7jx1dj9u/VOSviewer_5535513863385252461.json?dl=1)

La plupart des recherches sur le SA proviennent des États-Unis, de l'Angleterre, de l'Allemagne, de l'Italie et des Pays-Bas. Les auteurs de cette étude ont également mis en évidence que la majorité des recherches à l'origine de ces publications sont financées par les National Institutes of Health (institutions gouvernementales s'occupant de la recherche médicale et biomédicale), mais également par des associations de patients, qui contribuent ainsi à l'avancée de la recherche du le SA.

Les chercheurs de cette étude estiment que d'ici 2022-2023, plus de cinq traitements seront simultanément au stade des essais cliniques. Cependant, plusieurs défis en termes de sécurité et d'efficacité doivent être relevés.

## II) RECHERCHE FONDAMENTALE

### **Nouveaux gènes impliqués dans le « Angelman syndrome like » : expansion du spectre génétique (Aguilera et al., Octobre 2021)**

doi: [10.1371/journal.pone.0258766](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258766)

Pour 10 à 15% des patients atteint du SA, la cause génétique reste inconnue. Leur syndrome est donc dit « Angelman Like syndrome ». Un séquençage de l'exome entier (WES) a été réalisé chez 14 patients âgés de 9 à 38 ans, présentant des caractéristiques cliniques du SA sans diagnostic moléculaire. Les auteurs ont ici pu identifier 10 nouvelles mutations dans des gènes neurodéveloppementaux (SYNGAP1, VAMP2, TBL1XR1, ASXL3, SATB2, SMARCE1, SPTAN1, KCNQ3, SLC6A1 et LAS1L) ainsi qu'un variant délétère dans le gène HSF2 (codant pour une Heat shock protein). Selon le gène muté, les patients ne présentent pas les mêmes signes cliniques : par exemple, les patients avec une mutation dans le gène SYNGAP1 ne présentaient pas d'hypotonie ni de démarche instable. Les patients avec STAB2 muté ne présentaient pas de difficulté d'alimentation.

Ces gènes mutés sont principalement impliqués dans les synapses des neurones ou dans le remodelage de la chromatine (ensemble ADN + protéine dans le noyau des cellules). Ces deux axes sont des cibles de la protéine UBE3A, ce qui peut expliquer qu'un syndrome similaire au SA soit observé. HSF2 n'appartient pas à ces voies mais est également fortement exprimé dans le cerveau.

Ces résultats mettent en évidence une très grande hétérogénéité génétique des patients et permettent d'élargir le diagnostic différentiel du SA. Ces diagnostics différentiels comprennent d'autres maladies monogéniques telles que le syndrome de Christianson ou encore le syndrome de Rett.

### **Analyse de la méthylation et des profils de développement de deux individus atteints du syndrome d'Angelman dû à des défauts d'empreinte en mosaïque (Baker et al., *European Journal of Medical Genetics*, Avril 2022)**

<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104456>

Dans le SA lié à une disomie uniparentale paternelle sur le chromosome 15, à une délétion chromosomique d'*UBE3A* ou à des défauts d'empreinte, le locus *SNRPN* (un locus est une partie d'un gène) n'est pas méthylé alors que chez des individus neurotypiques (c'est-à-dire au fonctionnement typique/standard), ce locus est méthylé à 50%. Ce locus est situé juste en amont du gène de *UBE3A* et contrôle son expression. Dans certains cas de SA correspondant à un défaut d'empreinte, certains patients présentent une méthylation partielle (dite « mosaïque »). La question se pose de mieux comprendre le lien entre le niveau de méthylation du locus *SNRPN* et le tableau clinique du SA associé.

Dans cette étude, les auteurs se sont ainsi intéressés à deux patients atteints d'un SA dit léger : ils présentent une déficience intellectuelle mais des capacités de communication verbale avancées par rapport aux autres individus atteints du SA. Via une méthode d'analyse quantitative par fusion spécifique de la méthylation, les auteurs ont pu analyser les niveaux de méthylation du locus *SNRPN* chez ces patients dans différents tissus (sang et salive). Les patients étaient âgés de 22 ans au moment de l'étude. Les niveaux de méthylation ont été comparés à ceux d'une cohorte (ensemble de patients) classique de patients SA. Pour rappel, un niveau de méthylation élevé du locus *SNRPN* signifie que le gène *UBE3A* pourra être exprimé (la protéine sera donc bien présente).

Les auteurs s'attendaient à voir des ratio de méthylation plus importants sur ce locus pour la patiente A, puisqu'elle elle présentait un vocabulaire plus riche que la patiente B. Cependant, il a été montré ici que la patiente B était celle présentant le plus de méthylations de ce locus *SNRPN*.

Ici, les échantillons provenaient de sang de patients et de cellules de la bouche. Les auteurs expliquent donc que ce résultat est peut-être biaisé par le fait que ces échantillons ne représentent pas les niveaux de méthylation présents dans d'autres tissus comme les neurones directement. Il est aussi possible que les aptitudes plus développées de la patiente A soient dues à d'autres facteurs environnementaux ou polygéniques.

Les études futures visent à corréliser les niveaux de méthylation de ce locus *SNRPN* avec la sévérité des symptômes chez une cohorte plus grande de patients atteints de défaut d'empreinte en mosaïque. D'autres recherches sont envisagées, visant également à déterminer si les niveaux de méthylation de ce locus *SNRPN* évoluent au cours du temps chez les patients en les suivant au fil des années.

Aussi, le diagnostic de la SA doit être envisagé chez les personnes présentant une déficience intellectuelle et un trouble du langage, mais qui ne présentent pas nécessairement les symptômes typiques du SA.

**Évaluation des biomarqueurs encéphalographiques du syndrome d'Angelman pendant le sommeil (Levin et al., *Autism Research*, Mars 2022)**

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/aur.2709>

Le SA est connu pour entraîner des perturbations du sommeil chez les patients. Ces troubles du sommeil peuvent comprendre des difficultés à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents, ainsi qu'une incapacité à se rendormir après un réveil. Ces difficultés sont rencontrées par 90 % des patients atteints du SA. Il est important d'identifier des biomarqueurs fiables pour guider la conception des essais cliniques. Une étude des biomarqueurs pendant la journée avait déjà été réalisée. En effet, l'une des problématiques rencontrées dans la SA concerne les biomarqueurs utilisés afin d'évaluer des thérapeutiques. Les rythmes delta peuvent être utilisés comme critère d'amélioration dans de futurs essais cliniques.

Les auteurs ont ici voulu s'intéresser à l'étude du sommeil pour déterminer si des biomarqueurs prometteurs étaient identifiables durant cette phase. Pour ce faire, des électro encéphalogrammes (EEG) ont été réalisés. Un EEG est une étude non invasive des activités neuronales du cerveau. Les rythmes delta de basse fréquence (2–4 Hz) et les fuseaux de sommeil ont été étudiés. Les rythmes en EEG correspondent à des signaux spontanés non induits par une stimulation externe : une activité neuronale sera observée sans qu'il n'y ait eu de stimulus pour la provoquer. Les rythmes delta sont des ondes lentes enregistrées normalement lors d'état de méditation ou de sommeil profond.

Cette étude a montré les mêmes résultats que pour les phases d'éveil : les rythmes delta étaient augmentés par rapport à des individus neurotypiques. Les périodes d'éveil sont donc suffisantes voire idéales pour quantifier les rythmes delta et les utiliser comme biomarqueurs du SA. Ces rythmes delta représentent de bons marqueurs du SA, car leurs niveaux d'augmentation sont corrélés avec la sévérité de la maladie.

### **Modèle longitudinal d'EEG détectant l'effet d'un traitement avec un oligonucléotide antisens dans le syndrome d'Angelman (ER.Spencer et al., Avril 2022)**

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac106>

Des thérapies par oligonucléotides antisens sont en cours de développement pour rétablir la production de la protéine UBE3A (Cf. partie II). Des biomarqueurs non invasifs permettant d'analyser le ciblage et la réponse au traitement sont nécessaires dans les essais cliniques.

Comme expliqué dans l'article précédent, les rythmes delta mesurés dans les EEG pourraient représenter des biomarqueurs fiables. Ils sont cependant variables entre les individus et au cours du développement.

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un ensemble de données issues de 204 enregistrements EEG chez 56 patients atteints du SA, afin de mettre au point un modèle de prédiction relié à la puissance delta relative. Ce modèle leur a ainsi permis de prédire les réponses aux traitements : il est possible de détecter les variations des rythmes delta chez des rats SA après traitement par oligonucléotide antisens ciblant le transcrit UBE3A-antisens. Les rythmes delta peuvent donc être pertinents en vue d'améliorer les essais cliniques.

## **La démarche en tant que mesure quantitative des résultats translationnels dans le Syndrome d'Angelman (Petkova et al., Mai 2022)**

doi : [10.1002/aur.2697](https://doi.org/10.1002/aur.2697)

L'objectif de cette étude était d'étudier précisément la démarche des patients atteints du SA. Pour ce faire, le test automatisé sur tapis roulant DigiGait a été réalisé dans un modèle de souris mimant le syndrome d'Angelman. La démarche est étudiée car elle peut être une métrique fiable quantitative et translationnelle permettant l'évaluation de nouvelles thérapies, qu'elles soient pharmacologiques, diététiques ou génétiques.

L'étude a montré qu'effectivement, l'analyse de la démarche était un biomarqueur très intéressant pour l'étude du syndrome d'Angelman. En effet, il est apparu que ces observations d'une altération de la démarche (due à une anomalie dans le cervelet) étaient observées et reproductibles au sein du même laboratoire et également dans des laboratoires différents.

Ainsi, il est cliniquement très pertinent d'étudier la démarche dans le cadre du syndrome d'Angelman. Ces anomalies sont de plus détectables tôt d'un point de vue de l'âge.

De nombreux paramètres sont quantitatifs dans l'étude de la démarche, ce qui est très utile en recherche pour démontrer l'efficacité réelle d'un traitement par exemple. Il a été observé que les souris SA avaient une augmentation du freinage et de la propulsion, témoignant d'un manque de contrôle de la motricité fine ou d'une force musculaire réduite. A un âge plus élevé, on constate une amélioration de ces paramètres. L'étude de la démarche pourrait donc également permettre d'identifier des fenêtres critiques d'action dans le Syndrome d'Angelman.

## **Anxiété dans le syndrome d'Angelman (Grebe et al., Am J Intellect Dev Disabil, Janvier 2022)**

<https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.1.1>

L'anxiété est un symptôme fréquent chez les patients SA. Cependant, peu d'études ont été réalisées sur ce sujet. Le principal problème pour ces études est l'absence d'instruments de mesures spécifiques à la pathologie, car les formes d'anxiété peuvent être très variées. Cette étude vise donc à identifier les symptômes d'anxiété chez les patients SA et la manière dont cette anxiété est exprimée. Pour cela, 42 adultes aidants de jeunes porteurs du SA ont été interrogés. Ils ont rempli le questionnaire DBC (Developmental Behavior Checklist)

Cette étude a montré que 26 % de l'échantillon présentait des symptômes élevés d'anxiété se traduisant par des niveaux plus élevés d'irritabilité, d'hyperactivité, de comportements autocentrés et de comportements problématiques ou antisociaux. Cette étude fournit donc une base d'évaluation de cette anxiété pour adapter des évaluations fiables de cette anxiété et introduire, si nécessaire, des thérapeutiques pour ces patients.



## **L'épilepsie et les phénotypes moléculaires affectent le neurodéveloppement des enfants porteurs du syndrome d'Angelman en Chine (Li et al. *Front. Psychiatry*, Avril 2022)**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9096167/>

Cette étude vise à examiner le développement mental des enfants atteints de SA en Chine, en se basant sur la version chinoise de l'échelle GMDS. Le quotient général et le quotient de 5 sous-échelles (motricité globale, interactions, coordination oculo-manuelle, audition et langage, performance ) ont pu être calculés chez une cohorte de 119 enfants âgés de 3 ans et demi en moyenne (de 7 mois à 8 ans).

Il a été montré que les enfants avaient de relativement bonnes compétences motrices et sociales, mais que les compétences langagières étaient faibles. Dans l'ensemble, 89 % des enfants présentent un âge développemental inférieur à 24 mois pour les 5 sous-échelles.

Les enfants du groupe sans délétion de la région 15q11q13 avaient des scores plus élevés dans les domaines de la locomotion, compétences sociales et langagières. En effet, selon les auteurs, le sous-type moléculaire affecte le phénotype : les enfants présentant des délétions dans cette région développent souvent des symptômes plus sévères que ceux sans délétion.

Ainsi, cette étude a montré que le quotient intellectuel des enfants porteurs de SA est dépendant du type de mécanisme génétique (avec ou sans délétion) et de l'âge. Il n'est cependant pas corrélé au sexe. De plus, les crises épileptiques semblent impacter le développement intellectuel et peuvent entraîner une régression dans le développement. Le contrôle de l'épilepsie est donc un enjeu majeur pour éviter une régression du développement de l'enfant.

Cette étude a ainsi permis d'évaluer la corrélation entre le développement neurologique et l'âge, l'épilepsie et le sexe. L'échelle GMD-S est, selon les auteurs, un outil de mesure intéressant pour l'obtention de ces critères de jugement dans des essais cliniques futurs, pour le développement de traitements pour le SA.

Un des aspects intéressants de cette étude est que préalablement (en 2001), une étude similaire avait été menée chez 20 enfants. Tous présentaient un âge de développement inférieur à 24 mois. Cependant, ici, 11 % des enfants ont un âge de développement supérieur à 24 mois : cette différence pourrait être le reflet de l'amélioration de la compréhension de ce syndrome, des diagnostics plus précoces et de sa prise en charge.

## **Génération d'une lignée de cellules souches pluripotente induites à partir d'un patient avec un syndrome d'Angelman portant une mutation *UBE3A* (Li et al., *Stem Cell Research*, 2022)**

<https://doi.org/10.1016/j.scr.2022.102791>

Les cellules pluripotentes induites sont des cellules prélevées chez un humain que l'on va pouvoir reprogrammer grâce à un ensemble de facteurs ajoutés au milieu de culture cellulaire. Cette reprogrammation permet d'obtenir des cellules souches : une cellule

souche pluripotente est une cellule qui va pouvoir se différencier et donner naissance à tous types de cellules de l'organisme. Par exemple dans le cas des cellules sanguines, une même cellule souche pourra donner des globules rouges ou des globules blancs en fonction des facteurs qu'elle rencontre.

Le but de cette étude était de développer un modèle d'étude robuste du SA afin de pouvoir mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui conduisent à ce syndrome et également de tester des médicaments directement sur des cellules humaines.

Ici ces cellules ont été obtenues à partir de cellules sanguines périphériques mononucléées (un seul noyau) d'un patient présentant une délétion du gène *UBE3A* (forme du SA la plus fréquente). Ces cellules ont été mises en présence des facteurs de reprogrammation classiquement utilisés (OCT4, SOX2, MYC, NANOG, LIN28 et KLF4). Des cellules souches avec un caryotype normal (c'est-à-dire tous les chromosomes) ont été obtenues. Ces cellules souches comprenaient la mutation de la région 15q11q13 du patient. Ainsi, la reprogrammation a été un succès et ces cellules pourront à l'avenir être utilisées dans différentes études du SA, tant *in vivo* (dans des organismes vivants) que *in vitro* (en conditions de laboratoire, hors organisme vivant).

### **Le rôle du séquençage de l'exome entier dans la mutation ponctuelle d'*UBE3A* du syndrome d'Angelman : Un case report (Triono *et al.*, *Annals of Medicine and Surgery*, 2022)**

<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103170>

Cet article vise à présenter l'importance du séquençage dans l'identification de formes rares du SA. L'exome correspond à l'ensemble des exons, c'est à dire des parties du génome qui codent des protéines.

Cet article présente le cas d'une petite fille de 2 ans présentant un retard sévère de développement, avec un retard moteur, des troubles de l'équilibre, un sourire fréquent avec humeur joviale, une absence de langage oral, des troubles du sommeil et un trouble du comportement alimentaire. L'examen clinique montrait une microcéphalie avec une physionomie caractéristique du SA, une démarche ataxique et une hypotonie axiale.

En imagerie par résonance magnétique (IRM), la microcéphalie a été confirmée : le périmètre crânien, mesuré avec un mètre ruban, est inférieur à -3DS. Pour ce diagnostic, les médecins évaluent la gyration, la fosse postérieure, le parenchyme cérébral, les régions sous-épendymaires et les ventricules. Ici, les résultats de l'IRM indiquent une dysgénésie du corps calleux (absence de développement de la région du cerveau reliant les deux hémisphères de celui-ci) et une hétérotopie de la substance grise sur les deux ventricules latéraux (malformation du cerveau caractérisée par la présence de neurones en dehors du cortex).

L'étude de l'exome par séquençage a permis de mettre en évidence une mutation rare du gène *UBE3A*. Le séquençage est l'unique méthode permettant de mettre en évidence ce type de mutation. Les tests diagnostiques utilisés mettent fréquemment en œuvre des techniques appelée «single nucleotide polymorphism array » ou



«methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification » (MS-MLPA) . Ces deux techniques permettent uniquement de déceler la délétion maternelle, les défauts d’empreinte et la disomie uniparentale paternelle, mais ne permettent pas de détecter les mutations ponctuelles d’une seule base. Ici, le séquençage de l’exome permet donc de détecter ce type de mutations simples (représentant environ 10 % des SA). Cette étude met donc en évidence l’importance du séquençage des exomes pour l’identification des mutations ponctuelles dans le SA.

**Les changements d’ubiquitination induits par UBE3A dans le cerveau révèlent la complexité moléculaire du syndrome d’Angelman (Lectez et al., Cell Reports, Avril 2022) – Il s’agit d’une prépublication qui est encore « under review » (en cours d’évaluation par les pairs)**

[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4090934](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4090934)

UBE3A est une ubiquitine ligase : cette protéine peut lier des molécules d’ubiquitine (marqueur de protéines à éliminer) sur différentes protéines cibles. Si les bases génétiques du SA ont été très largement décrites, il existe peu de travaux sur les mécanismes moléculaires régulés par l’ubiquitination via UBE3A dans le cerveau. Il a été précédemment montré que l’ubiquitination médiée par UBE3A pouvait modifier l’abondance ou l’activité de certaines protéines. Il semblerait ainsi que les voies de signalisation puissent être modifiées en aval des événements d’ubiquitinations médiés par UBE3A. Une voie de signalisation est une cascade d’interactions entre plusieurs acteurs (généralement des protéines), aboutissant à une réponse cellulaire. Pour étudier cela, des modèles murins ont été utilisés.

L’étude menée a montré que la protéine UBE3A était responsable de l’ubiquitination de protéines impliquées dans le trafic et la maintenance des récepteurs de neurotransmetteurs, ainsi que de l’ubiquitination de protéines relayant les signaux envoyés par ces récepteurs de neurotransmetteurs. Ces protéines jouent notamment un rôle dans l’épilepsie, les fonctions mentales supérieures (mémoire, attention, flexibilité mentale etc.) ainsi que dans les troubles du développement neurologique.

L’identification exacte de ces protéines ainsi que des voies de signalisations dans lesquelles elles interviennent permettrait le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la correction de ces voies altérées.

### III) RECENSEMENT DES DIFFÉRENTES THÉRAPIES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET PRÉCLINIQUE

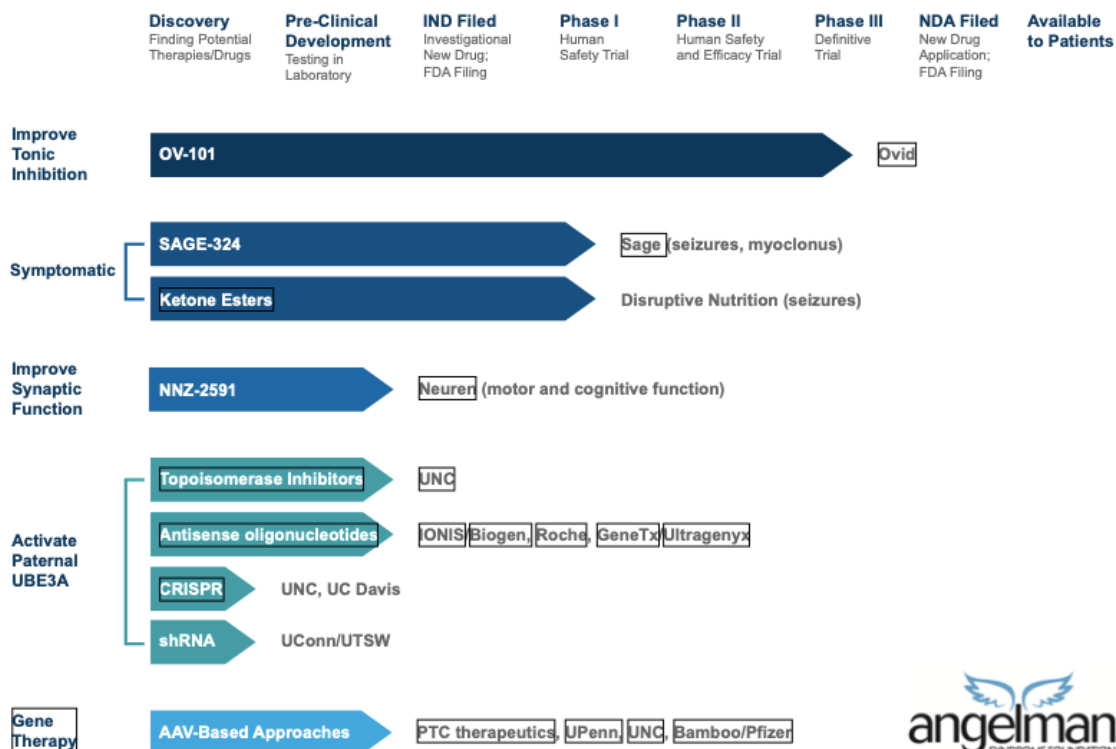
Article recommandé sur le sujet :

Markati *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2021

<https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1939674>

Vue d'ensemble des approches thérapeutiques :

## ANGELMAN SYNDROME THERAPEUTIC PIPELINE



This is a list of therapeutics under development that ASF is aware of to date. Other therapeutics may be under development.



Différentes méthodes thérapeutiques sont envisagées dans le traitement du SA. Certaines approches visent la restauration de la protéine UBE3A dans les neurones à l'aide de thérapies géniques de remplacement. D'autres approches concernent l'induction de l'expression normale du gène *UBE3A*, et d'autres encore travaillent sur le développement de composés ciblant les voies moléculaires et les protéines impliquées dans la physiopathologie du SA. Nous avons ici rassemblé des informations sur certaines de ces approches.

### THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DE GÈNE

#### Restauration des déficiences cognitives dans un modèle de souris pour le syndrome d'Angelman grâce à un AAV (*Adeno-Associated Virus*)

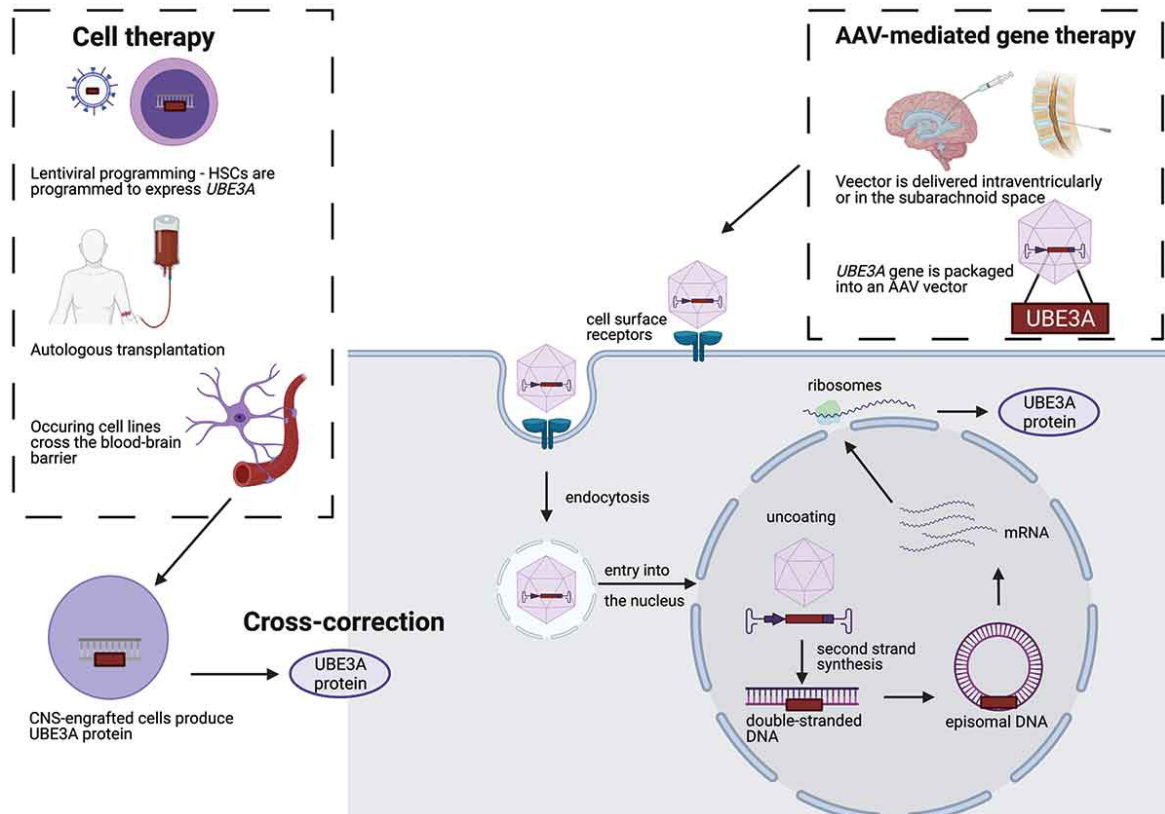
Les thérapies de remplacement de gène visent à restaurer la protéine UBE3A dans les neurones en remplaçant le gène *UBE3A*. Cela peut être fait en utilisant des

vecteurs viraux *Adeno-associated viruses* ou AAV : il s'agit de produits de thérapie génique permettant le transfert de matériel génétique. L'idée ici est d'injecter dans l'hippocampe (région du cerveau impliquée dans la mémoire et l'apprentissage) un AAV transformé (petit virus à ADN infectant l'humain mais n'entraînant pas de maladie, servant de vecteur aux produits de thérapie génique), de façon à transporter une copie du gène *UBE3A*. Cela a déjà été effectué chez des souris, permettant une restauration des fonctions de mémoire et d'apprentissage en comparaison à des souris contrôles non traitées. Les fonctions motrices n'ont cependant pas été restaurées (travaux de Daily *et al.*, 2011 - <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027221>). Des études sont en cours, visant à développer des vecteurs viraux avec une meilleure capacité de transduction neuronale (pour atteindre plus facilement les neurones) et à réduire les effets réduisant l'efficacité de la thérapie génique. Sur la base des présentations du sommet annuel FAST (références dans la revue de Markati *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2021), plusieurs laboratoires travaillent à la mise au point d'une thérapie génique de substitution efficace pour le SA. Une approche de thérapie génique, utilisant un vecteur AAV modifié (USF-AAV), GT-AS (précédemment connu sous le nom de AGIL-AS), est en fin de développement préclinique.

### **Restauration fonctionnelle dans un modèle de syndrome d'Angelman après traitement par des cellules souches hématopoïétiques transduites par un lentivecteur (Adhikari *et al.*, *Hum Mol Genet*, Juin 2021)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856035/>

Le remplacement du gène *UBE3A* peut également être envisagé via de la thérapie cellulaire : il s'agit de transplanter de façon autologue (c'est-à-dire en transplantant au patient ses propres cellules après modification génétique de celles-ci) des cellules souches hématopoïétiques (cellules jeunes non différenciées, à l'origine de toutes les cellules sanguines) modifiées de manière à exprimer la protéine *UBE3A* fonctionnelle en utilisant un vecteur lentiviral non répliquatif. Les vecteurs lentiviraux permettent d'apporter le gène aux cellules souches, qui pourront ensuite migrer dans le cerveau et donner un pool de cellules différenciées exprimant la protéine *UBE3A* fonctionnelle par un mécanisme dit de "cross-correction" ou correction croisée. Le phénomène de migration des cellules vers le cerveau est peu compris mais est très étudié. Le principe de cette approche est expliqué dans la figure ci-dessous.



Extraite de Markati *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2021

Cette approche présente un avantage non négligeable du fait qu'il s'agisse d'une transplantation autologue et non d'une greffe allogénique (transplantation de cellules issues d'un autre donneur), évitant ainsi tout rejet de greffe par réaction du système immunitaire. De plus, cette approche pourrait être envisagée comme traitement permanent puisque le gène *UBE3A* s'intègre dans le génome des cellules et persiste : les cellules vont se régénérer en permanence, garantissant ainsi le maintien de la forme stable du gène. Ainsi, la protéine *UBE3A* pourra être ré-exprimée dans les neurones.

Les auteurs de l'étude publiée dans *Hum Mol Genet* en Juin 2021 ont généré un vecteur lentiviral qui exprime une forme modifiée de l'isoforme 3 du gène *UBE3A* de la souris (mAS8) et ont confirmé son expression et sa fonctionnalité. En parallèle, ils ont généré un nouveau modèle de souris immunodéficientes pour le SA, *UBE3A*<sup>mat-pat</sup> *IL2rg*<sup>-y</sup>, capable de recevoir des cellules souches hématopoïétiques CD34<sup>+</sup> humaines pour la transplantation et prise de greffe, suivies d'une hématopoïèse multi-lignes dans tout le système hématopoïétique. Enfin, ils ont administré par transplantation de ces cellules souches humaines génétiquement modifiées à des souris nouveau-nés et adultes.

Ils ont observé une amélioration significative des tests comportementaux moteurs et cognitifs ainsi qu'une normalisation des ondes delta mesurées par électroencéphalogramme chez les nouveau-nés et les adultes transplantés avec les cellules modifiées porteuse du gène *UBE3A* corrigé. Les profils hématopoïétiques humains observés dans les organes lymphoïdes par détection des cellules immunitaires humaines étaient normaux. L'expression de l'*UBE3A* a été détectée dans le cerveau du groupe de traitement adulte, ce qui illustre la prise de greffe des cellules

modifiées dans le cerveau. Comme le démontrent leurs données, cette approche de thérapie génique par cellules souches offre une stratégie de traitement prometteuse pour la SA, ne nécessitant pas semble-t-il de fenêtre de traitement critique.

### **Amélioration de la thérapie génique du syndrome d'Angelman grâce à l'UBE3A humaine secrétée (Nenninger *et al.*, *Neurotherapeutics*, Mai 2022)**

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-022-01239-2>

Une des voies de traitement du SA est la thérapie génique. Elle vise à réintroduire une copie du gène *UBE3A* fonctionnelle afin de corriger les défauts d'ubiquitination rencontrés chez les patients SA. Les auteurs avaient précédemment montré dans un modèle de souris qu'un adénovirus recombinant exprimant le gène de l'UBE3A de la souris pouvait corriger les déficits. Un adénovirus recombinant correspond à une particule virale modifiée de sorte à ce que le virus ne puisse plus se multiplier mais qu'il soit capable d'entrer dans les cellules (comme il le fait habituellement) et d'y introduire son contenu c'est à dire ici le gène de l'UBE3A. La particule virale ne présente donc pas de risque, elle est utilisée ici uniquement comme vecteur. Cependant, un des principaux soucis de cette méthode est que la transfection (c'est-à-dire le nombre de virus qui entrent dans les cellules) n'est pas bonne, ce qui limite l'efficacité du traitement en termes de restauration du phénotype.

Les auteurs de cette étude menée sur un modèle de rat Angelman montrent qu'avec un gène codant une forme modifiée de la protéine UBE3A, ils dépassent le problème de la mauvaise distribution limitée du vecteur (le virus) au sein du cerveau. Cette protéine modifiée s'appelle STUB et a été conçue avec un signal de sécrétion et un peptide (partie d'une protéine) lui permettant d'entrer dans les cellules ciblées (les neurones ici). De ce fait, les cellules qui auront été infectées par le virus recombinant pourront produire la protéine STUB qui pourra, via son signal de sécrétion et son peptide d'entrée, aller dans les cellules voisines qui n'auraient pas été infectées par le virus recombinant.

Ainsi, l'adénovirus recombinant exprimant STUB est une approche thérapeutique qui semble plus efficace pour le traitement du SA.

## **THERAPIES D'AVANT CIBLANT LES PROTEINES ET VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES**

### **Supplémentation en protéine UBE3A exogène chez des modèles de rats Angelman (Dodge *et al.*, *Molecular and Cellular Neuroscience*, Mai 2022)**

<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103724>

L'idée ici est, comme pour la thérapie génique, de permettre une expression fonctionnelle de la protéine UBE3A. Cependant, il ne s'agit pas de l'introduction du gène mais directement de la protéine fonctionnelle UBE3A.

Comme expliqué dans l'introduction, le SA résulte d'un défaut d'expression du gène *UBE3A*. De précédents travaux ont démontré la présence de la protéine UBE3A dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) au niveau de l'hippocampe (région cérébrale

impliquée dans l'apprentissage et la mémoire) chez des rats sauvages, et non chez des rats atteints du SA (rats SA). Cette étude suggère un rôle de la protéine UBE3A extracellulaire dans les fonctions synaptiques et les fonctions de mémorisation dépendantes de l'hippocampe.

Dans cette étude, les auteurs ont mis au point un nouveau modèle de rat SA présentant une délétion complète de UBE3A, permettant de mimer la perte de la protéine UBE3A chez les patients atteints de SA.

Ici, les auteurs ont cherché à déterminer l'effet de l'apport d'une protéine UBE3A exogène au niveau de l'hippocampe, en injectant la protéine au niveau de coupes d'hippocampe de rats SA. Il semblerait que l'injection d'une UBE3A recombinante (protéine produite dans une cellule dont le matériel génétique a été modifié génétiquement, à des fins thérapeutiques) restaure les déficits cognitifs (notamment ceux liés au conditionnement de la peur) et la perte de plasticité synaptique observés chez les rats SA, ainsi que les tâches d'apprentissage et de mémorisation. Ces études ne sont que préliminaires et nécessitent d'être approfondies, mais démontrent l'importance des modèles animaux de SA pour l'étude de la pathologie, et suggèrent que la protéine UBE3A extracellulaire joue un rôle important dans diverses fonctions synaptiques et cognitives.

### Réduction des convulsions chez un modèle murin du syndrome d'Angelman grâce à l'utilisation d'anti miR dirigé contre les micro ARN-134 (Campbell *et al.*, *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2022)

<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.04.009>

Les microARN ou « miR » sont des petits ARN qui, contrairement aux ARN messagers (ARNm), ne codent pas pour des protéines. Ils permettent une régulation post-transcriptionnelle (c'est-à-dire après production des ARNm) en induisant l'extinction de l'expression de certains gènes en ciblant spécifiquement leurs ARNm qui seront alors dégradés et/ou ne pourront pas être utilisés pour produire des protéines.

Un site de liaison pour le miR-134 a été identifié dans le transcrit *Ube3a1*, suggérant que le SA est associé à une dérégulation de ce microARN. Les auteurs ont donc ici cherché à déterminer l'effet d'un traitement anti-miR-134 (Ant-134) sur les convulsions chez des souris atteintes du SA (souris SA). En effet, l'injection dans les ventricules cérébraux *in vivo* d'un inhibiteur de miR-134 chez des souris SA a permis de réduire la sévérité de leurs crises convulsives. Il semblerait que ces résultats soient liés à la réduction de l'hyperexcitabilité cérébrale (caractéristique de l'épilepsie) observée en cas de traitement Ant-134.

La durée de l'action anticonvulsive des anti-miR a été étudiée chez ces mêmes souris : l'effet anticonvulsif est moins flagrant après plusieurs semaines d'utilisation d'un inhibiteur de miR-134. De plus, il a été démontré dans cette étude que l'effet est observé aussi bien chez des souris jeunes que chez des souris adultes. Enfin, l'utilisation d'un inhibiteur de miR-134 a également démontré une augmentation du taux de survie chez les souris SA.



**Effets thérapeutiques du bumétanide sur les dysfonctionnements neurologiques chez un modèle murin atteint du syndrome d'Angelman (Egawa et al., Research Square, 2022) – Il s'agit d'une prépublication qui est encore « under review » (en cours d'évaluation par les pairs)**  
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1534850/v1>

Le SA n'est pas uniquement lié à un défaut d'expression du gène *UBE3A*, mais également à un défaut de fonctionnement du récepteur GABAA. Le récepteur GABAA est un récepteur canal membranaire présent au niveau des neurones. Il est activé par la fixation du GABA (acide gamma-aminobutyrique), qui est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, permettant de réguler négativement l'activité cérébrale (afin de réduire l'excitation neuronale liée à la peur ou à l'anxiété par exemples).

L'activité du récepteur GABAA dépend d'un cotransporteur d'ions, le NKCC1, qui régule les entrées et sorties d'ions calciques, sodiques et potassiques dans les cellules. Ce cotransporteur est exprimé dans de nombreuses régions cérébrales au cours du développement, et n'est pas présent chez l'adulte.

Il a été démontré que le cotransporteur NKCC1 est surexprimé dans l'hippocampe des souris atteintes du SA (souris SA). Cette augmentation d'expression induit une dérégulation des concentrations intracellulaires de calcium, entraînant une dérégulation de l'activité GABAergique, aboutissant à des dysfonctionnements neurologiques et contribuant à la survenue de crises d'épilepsie et de problèmes cognitifs.

Dans cette étude, les auteurs ont donc cherché à inhiber le cotransporteur NKCC1 afin de contrer sa surexpression chez des souris SA. Ils ont pour cela utilisé le Bumétanide qui est un composé bloquant le NKCC1, diminuant ainsi la concentration de chlore dans les neurones afin de favoriser l'inhibition des influx nerveux par la voie GABAergique, comme expliqué précédemment. Il est cependant difficile de maintenir des concentrations effectives de Bumétanide dans le cerveau, en raison de son élimination rapide et de sa faible pénétrance cérébrale. Pour contourner ce problème, les auteurs ont utilisé une pompe osmotique permettant une délivrance continue de ce composé pendant 28 jours.

L'étude indique une amélioration des dysfonctionnements cognitifs observés chez les souris SA grâce à l'utilisation de ce traitement. En revanche, aucune amélioration des fonctions motrices et locomotrices n'a été observée. De la même manière, aucun effet positif n'a été observé sur la fréquence des crises d'épilepsie. Il semblerait donc que le Bumétanide n'agisse que sur les fonctions cognitives.

L'utilisation d'inhibiteurs de NKCC1 tels que le Bumétanide semble donc prometteuse dans la restauration des fonctions cognitives des souris atteintes du SA. Cependant, les doses cliniques de Bumétanide approuvées sont insuffisantes pour inhiber efficacement NKCC1. Des études sont en cours pour surmonter ce problème, notamment par l'utilisation de "prodrugs". Il s'agit de composés métabolisés en médicaments pharmacologiquement actifs après administration (ils ne sont donc pas administrés directement en tant que médicaments actifs).

## REVEIL DE L'ALLELE PATERNEL DU GENE UBE3A

La « levée d'extinction » (ou réveil), appelée *unsilencing* en anglais, est une approche de réactivation de l'expression de la copie paternelle du gène *UBE3A*, afin que celle-ci soit en mesure d'être exprimée et d'ainsi permettre la production de protéines *UBE3A* fonctionnelles. Lors de l'empreinte parentale, le *silencing* (extinction de l'expression) de la copie paternelle d'*UBE3A* est effectué par un autre gène, *UBE3A-ATS* (*UBE3A* antisens), qui est transcrit dans le sens inverse d'*UBE3A* : il empêche donc la transcription de *UBE3A* sur le chromosome 15.

De nombreuses études ont déjà été menées afin de réactiver l'allèle paternel du gène *UBE3A*, notamment via :

- L'utilisation d'inhibiteurs de topoisomérases tels que le topotecan, approuvé par la FDA (US Food and Drug Administration) en tant qu'agent chimiothérapeutique, permettant de bloquer la transcription de *UBE3A-ATS* et donc de restaurer l'allèle paternel d'*UBE3A*
- L'utilisation de CRISPR/Cas9, déjà utilisé dans des études précliniques, permettant de muter la région codante de *UBE3A-ATS* afin de bloquer sa transcription
- L'utilisation de facteurs de transcription artificiels, qui bloquent l'expression du gène *UBE3A-ATS* afin de restaurer les niveau d'*UBE3A*

*Pour en savoir plus sur les approches de réactivation de l'allèle paternel du gène UBE3A, se référer aux veilles scientifiques des années précédentes ainsi que la partie IV « essais cliniques en cours » de la présente note de synthèse.*

## PRISE EN CHARGE ET AMELIORATION DES SYMPTOMES

En parallèle des approches thérapeutiques, de nombreuses études sont également menées visant à améliorer le diagnostic ainsi que la qualité de vie, avec des recherches sur la prise en charge et traitement des symptômes.

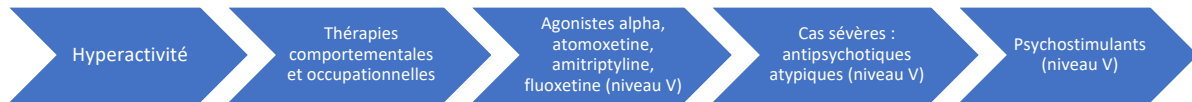
**Établissement d'un consensus par une approche multidisciplinaire pour établir des standards de soin dans le syndrome d'Angelman (Duis et al., *Mol Genet Genomic Med.*, Mars 2022)**

<https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1002/mgg3.1843>

Un des soucis majeurs en clinique pour développer des thérapies de précision est la prise en charge très disparate des patients atteints du SA, y compris dans les instituts de soins spécialisés reconnus. En effet, les professionnels de santé se basent en général sur leur expérience avec d'autres patients plutôt que sur une littérature aujourd'hui encore trop limitée. De plus, l'apparition ces dernières années de nombreuses thérapies innovantes a créé un flou dans la prise en charge des patients. Ici, une revue exhaustive de la littérature a été réalisée afin d'établir un consensus de prise en charge du SA.

Pour cela, les chercheurs ont compilé les principales caractéristiques du SA en réunissant des spécialistes prenant en charge des patients atteints de ce syndrome. Des comités ont été créés pour déterminer des directives de prise en charge pour

chaque domaine d'intérêt : la génétique, la médecine du développement, la psychologie, les problèmes de santé généraux, la neurologie, la psychiatrie, le sommeil, l'orthopédie, l'ophtalmologie, la communication, l'intervention et les thérapies précoces et la santé des soignants. Ainsi, plusieurs arbres décisionnels ont été créés sur de nombreux thèmes afin de déterminer les comportements à adopter face aux différentes difficultés.



Par exemple, pour l'hyperactivité, des thérapies comportementales ou des thérapies visant à occuper l'enfant seront choisies dans un premier temps, l'hyperactivité sera évaluée puis des traitements pourront être introduits. Dans un premier temps les agonistes alpha, l'atomoxetine, l'amitriptyline et la fluoxetine pourront être employés. Si les cas d'hyperactivité sont sévères, des antipsychotiques atypiques pourront être utilisés. En dernier recours, des psychostimulants pourront être envisagés mais avec précautions.

Cette réunion de praticiens a permis d'établir des règles claires de bon suivi des patients et vise à homogénéiser la prise en charge afin qu'elle soit la plus optimale possible à un moment où de nombreuses nouvelles thérapies modificatrices de la maladie arrivent sur le marché.

### **Amélioration de la marche et de la participation chez un enfant atteint du syndrome d'Angelman après une neurostimulation translinguale associée à une thérapie à but orienté : un case report (Gaudin-Drouelle *et al.*, *Children*, Mai 2022)**

<https://doi.org/10.3390/children9050719>

**Laboratoire français**

**Christelle Pons, médecin MPR CHRU Brest**

**Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale - LATIM (UMR 1101)**

Ce case report concerne un enfant âgé de 7 ans porteur du SA lié à une délétion de la région 15q-11.2-13.1 du chromosome maternel (génotype le plus fréquemment associé aux formes du syndrome les plus sévères). Il a, pour cette étude, suivi une neurostimulation translinguale et une rééducation orientée vers une amélioration de la marche.

Le SA étant lié à une perte d'expression ou de fonction de l'UBE3A, entraînant un déséquilibre entre les états d'excitation et d'inhibition des neurones, affectant la plasticité synaptique et la potentialisation à long terme (PLT, mécanisme majeur sous-tendant l'apprentissage et la mémoire). Des études menées sur des modèles de souris AS ont montré que la capacité d'apprentissage est inversée et que les mécanismes de LTP sont restaurés après la réintégration de l'UBE3A, pouvant indiquer l'implication de UBE3A dans l'apprentissage. Il a été démontré que la neurostimulation accompagnant une rééducation motrice pourrait potentialiser les effets de celle-ci : les chercheurs ont donc ici choisi de tester la neurostimulation translinguale du fait de sa sécurité pour électrostimuler les nerfs crâniens.

Les parents ont été interrogés sur la participation de l'enfant, et ses capacités motrices (orientées sur la marche) ont été étudiées avant et après l'intervention. Durant 4 semaines, à raison de 5 jours par semaine et 4 h par jour, l'enfant a bénéficié de neurostimulation translinguistique et de la rééducation. Ainsi, durant 2h le matin et 2h l'après-midi, un kinésithérapeute venait la première heure afin de travailler avec l'enfant dans le but de montrer les bons gestes aux parents. La deuxième heure, les parents faisaient eux-mêmes la rééducation sous sa supervision. Les deux dernières semaines, cette rééducation a uniquement été réalisée à domicile, par les parents.

La neurostimulation translinguale a été effectuée via des électrodes placées sur sa langue. L'enfant pouvait les retirer à sa guise en cas d'inconfort.

Les éventuels progrès ont été analysés 6 mois plus tard. Il est ressorti de cette étude que la marche s'est considérablement améliorée après 4 semaines, avec notamment une meilleure co-contraction agonistes/antagonistes au niveau des membres inférieurs. L'enfant était également capable de marcher sur de plus longues distances : il est passé de 500 mètres à 2 km. Les parents ont également constaté un engagement plus important de leur enfant dans les tâches de la vie quotidienne. Six mois plus tard, ces améliorations ont été partiellement maintenues.

Les auteurs expliquent cette augmentation rapide et considérable de la capacité de marche comme le résultat de la potentialisation de la rééducation avec la neurostimulation translinguale. En effet, selon les chercheurs, une des hypothèse possible est que cette stimulation a réduit les troubles neurofonctionnels tels que l'excitabilité neuronale et la désynchronisation des signaux. Cela aurait pour effet de permettre l'émergence de nouveaux circuits neuronaux et donc de permettre le développement de nouvelles compétences.

#### IV) ESSAIS CLINIQUES EN COURS

**Bilan général publié par Duis *et al.*, *Mol Genet Genomic Med.*, Mars 2022**  
<https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1002/mgg3.1843>

*Traduction du texte anglais*

« Les essais cliniques publiés avec des résultats négatifs comprennent : la lévodopa (Tan *et al.*, 2018), la minocycline (Grieco *et al.*, 2014 ; Ruiz-Antoran *et al.*, 2018), ainsi que l'acide folique et la bêtaïne (Han *et al.*, 2019 ; Keute *et al.*, 2020 ; Peters *et al.*, 2004, 2010), et la bêtaïne, la métafoline, la créatine et la vitamine B(12) (Bird *et al.*, 2011).

Un essai de phase 3 du gaboxadol (OV101) chez des enfants a récemment rapporté des résultats négatifs (NCT04106557), malgré des résultats de phase 2 prometteurs dans une population d'adolescents et population adulte (Bird *et al.*, 2021).

Un essai sur le régime basé sur les cétones exogènes (Herber *et al.*, 2020) a récemment montré une sécurité et une tolérance, une amélioration de la consistance des selles et une tendance vers d'autres bénéfices (Carson *et al.*, 2021, NCT03644693).

Des essais de phase I/II de thérapies à base d'oligonucléotides antisens pour activer la copie paternelle de l'UBE3A sont en cours (NCT04428281, NCT04259281). »

La revue ci-dessous apporte des éléments d'information complémentaire sur ces aspects et les essais cliniques en cours.

### **Le registre global (mondial) du syndrome d'Angelman (GASR) en Australie (*En cours de recrutement : Mars 2022*)**

ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT05293184

Le registre mondial du syndrome d'Angelman est un registre en ligne dirigé par des associations de patients et des soignants, et est destiné à recueillir des informations sur l'histoire naturelle des enfants et des adultes atteints du syndrome d'Angelman. Le registre doit faciliter :

- Le recrutement pour des essais cliniques de thérapies et d'interventions au profit des participants atteints du syndrome d'Angelman et de leurs familles
- L'avancement de la recherche et des meilleures normes de soins pour le syndrome d'Angelman (<https://cureangelman.org.au/global-angelman-registry/>)

### **Étude ouverte sur l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du NNZ-2591 oral dans le syndrome d'Angelman (AS-001) en Australie (*En essai de Phase 2 : 8 Avril 2022*)**

<https://go.drugbank.com/drugs/DB15601>

ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT05011851

Date de fin estimée de l'essai : mai 2023

Le NNZ-2591 (cyclo-L-glycyl-L-2-allylproline) est un analogue synthétique expérimental de la glycine-proline cyclique (cGP), un produit de dégradation du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1) humain qui a été modifié chimiquement pour augmenter sa demi-vie, sa stabilité et sa biodisponibilité orale. Il est actuellement développé par Neuren Pharmaceuticals pour le traitement symptomatique du syndrome d'Angelman ainsi que pour d'autres pathologies comme le syndrome de Rett et le syndrome de l'X fragile.

Le facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1) est une hormone sécrétée par les cellules et les neurones du système nerveux central. Il joue un rôle important dans le développement normal du cerveau et la réponse aux pathologies. Il est décomposé en deux molécules distinctes dans le cerveau, et des analogues synthétiques sont en cours de développement pour chacune d'entre elles. Le glypromate, ou GPE, comprend les trois derniers peptides de l'IGF-1 et agit sur les cellules gliales, contrairement à son composé parent qui a tendance à agir sur les neurones.

Un analogue synthétique, le trofinetide (NNZ-2591), est actuellement en cours de développement par Neuren Pharmaceuticals pour le traitement des lésions cérébrales traumatiques. Le glypromate est clivé en glycine-proline cyclique (cGP), qui joue un certain nombre de rôles divers, dont la régulation de la biodisponibilité de l'IGF-1, et dont le NNZ-2591 est un analogue synthétique.

L'IGF-1 et ses dérivés sont connus pour faciliter le développement du cerveau et son fonctionnement normal en régulant les réponses à la maladie, au stress et aux blessures par le biais d'un certain nombre de voies de signalisation. Pour cette raison, tout bénéfice thérapeutique observé avec le NNZ-2591 est susceptible d'être le résultat de nombreux effets divers plutôt que d'une action sur une cible spécifique.

**Étude visant à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du RO7248824 chez les participants atteints du syndrome d'Angelman aux États-Unis (Essai de phase I en cours de recrutement Mai 2022)**

<https://go.drugbank.com/drugs/DB00296>

Les anesthésiques locaux tels que la Ropivacaïne bloquent la génération et la conduction de l'influx nerveux, probablement en augmentant le seuil d'excitation électrique dans le nerf, en ralentissant la propagation de l'influx nerveux et en réduisant la vitesse de montée du potentiel d'action. Plus précisément, ils bloquent le canal sodique et diminuent les chances de dépolarisation et les potentiels d'action qui en découlent. En général, la progression de l'anesthésie est liée au diamètre, à la myélinisation et à la vitesse de conduction des fibres nerveuses affectées.

Référence vers l'essai clinique :

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodevelopmental-disorder/angelman-syndrome/a-study-to-investigate-the-safety--tolerability--pharma-19556.html>

**Étude de la sécurité et de la tolérance de GTX-102 chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman (Essai de phase II en cours de recrutement Février 2022)**

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04259281

<https://www.ultragenyx.com/our-research/our-pipeline/gtx-102-for-angelman-syndrome-genetx-collaboration/>

Le GTX-102 est un traitement expérimental à base d'oligonucléotides antisens conçu pour inhiber l'expression de l'*UBE3A-AS* afin d'empêcher l'extinction de l'allèle du gène *UBE3A* hérité paternellement et de réactiver l'expression de la protéine déficiente (*voir la partie « Réveil de l'allèle paternel » en III*). Le GTX-102 est administré sous forme de perfusion intrathécale (dans le liquide céphalo-rachidien). Une étude de phase 1/2 évaluant la tolérance et la sécurité du GTX-102 et son effet sur les principaux domaines de développement enfants porteurs du SA est actuellement en cours aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Les données préliminaires ont montré que les cinq patients initiaux présentent des signes d'amélioration dans le score global du critère d'évaluation *Clinical Global Impressions-Improvement-Angelman Syndrome* (CGI-I-AS), y compris des améliorations dans tous les domaines individuels, mais la survenue d'un événement indésirable grave chez les 5 patients (atteinte motrice des membres inférieurs, réversible), a conduit à une suspension temporaire de l'étude, reprise ultérieurement après une modification du protocole

Une première série de résultats plus complets est attendue pour octobre 2022.

La date de fin de l'essai clinique estimée est janvier 2023.

**Étude ouverte visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme du OV101 chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman (Terminée Février 2022)**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03882918



OV101 (gaboxadol) est un agoniste des récepteurs GABA delta ( $\delta$ ) sélectif. Ces récepteurs jouent un rôle central dans l'inhibition tonique, un processus physiologique clé du cerveau que l'on croit être un mécanisme physiopathologique central sous-jacent à certains troubles neurodéveloppementaux.

L'essai est terminé. Malheureusement, les résultats ne donnent pas lieu de penser que cette molécule apporte un bénéfice dans le cadre du SA.

**HALOS : étude sur la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique avec escalade de dose multiple de ION582 chez des participants atteints du syndrome d'Angelman (Essai de phase II en cours de recrutement Avril 2022)**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05127226

ION582 est conçu pour activer la copie paternelle du gène *UBE3A*.

Dans certaines zones du cerveau, seule la copie maternelle du gène *UBE3A* est active. La copie paternelle du gène est réduite au silence par le transcrit antisens de la protéine ligase de l'ubiquitine E3A (*UBE3A-ATS*).

Le SA se manifeste lorsque des mutations dans la copie maternelle du gène empêchent la production de la protéine *UBE3A* fonctionnelle. Pour contrer cela, ION582 agit en bloquant l'*UBE3A-ATS*, ce qui entraîne la « levée d'extinction » du gène *UBE3A*.

Des études précliniques réalisées sur des cellules dérivées de patients Angelman et sur un modèle murin de la maladie ont indiqué que le blocage de l'interaction entre l'*UBE3A-ATS* et l'*UBE3A* paternelle réveille effectivement l'expression du gène. Si cette méthode fonctionne également chez l'homme, elle a le potentiel de restaurer la protéine *UBE3A* à des niveaux sains dans les neurones des patients atteints de la maladie d'Angelman.

<https://angelmansyndromenews.com/news-posts/2021/04/14/ionis-plans-to-launch-clinical-trial-this-year-ion582-angelman-syndrome/>

## V) COMMUNICATION ET CADRE DE VIE DES PROCHES

**Importance de la communication des parents avec les frères et sœurs d'enfants touchés par le syndrome d'Angelman (Turnwald *et al.*, *American Journal of Medical Genetics*, Avril 2022)**

<https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1002/ajmg.a.62751>

Cette étude avait pour but de déterminer si les parents d'enfants atteints du SA communiquent sur le SA avec les frères et sœurs des enfants touchés par le syndrome et si oui, comment cette communication était réalisée, pour déterminer sa pertinence. Deux questionnaires ont été donnés, un aux parents et un autre aux enfants (frères et sœurs) pour évaluer leur niveau de connaissance sur le SA et leur perception de leur frère ou sœur malade.

Il est ressorti de cette étude que 94% des parents communiquaient sur le sujet mais que 41% des frères et sœurs avaient toujours des questions sans réponse sur le syndrome.

Cette étude met donc en évidence une nécessité d'améliorer la communication entre parents et frères et sœurs sur le SA, en développant par exemple plus de supports pédagogiques à la fois pour les parents et pour les enfants.

### **Les parents d'enfants atteints du syndrome d'Angelman et conflit entre la famille et le travail (Moreira *et al.*, *Academia Letters*, Avril 2022)**

<https://www.researchgate.net/publication/360106465> Parents of children with Angelman Syndrome and Family-Work Conflict What Effect

Cette étude vise à comprendre si le fait d'avoir un enfant atteint du SA a un effet sur les risques de conflits entre la famille et le travail chez les participants. Elle a été réalisée chez une population de 205 parents portugais dont l'enfant est touché par ce syndrome. Certaines études ont montré que la sphère familiale et la sphère professionnelle peuvent s'influencer mutuellement.

Le SA est une pathologie lourde qui exige beaucoup de la part des parents. En effet, des études ont montré que les niveaux de stress et les pathologies mentales étaient plus élevés chez les parents d'enfants SA. Les auteurs ont identifié trois types de conflits déterminés par l'origine du conflit :

1. Le conflit temporel : le conflit naît du fait que le temps accordé à un rôle rend impossible l'accomplissement de l'autre rôle.
2. Le conflit lié à la pression : il s'agit d'un conflit lié à la pression exercée par un rôle qui influencera l'autre rôle.
3. Le conflit de comportement : le conflit est dû à l'incompatibilité des comportements souhaités dans chaque rôle.

Cette étude a montré qu'effectivement, le fait d'avoir un enfant malade entraînait des conflits entre la famille et le travail significativement plus élevés que dans des familles neurotypiques. Les parents sont en effet plus sujets à un sentiment de perte de contrôle, des symptômes dépressifs et des troubles du sommeil. Ainsi, le travail de ces personnes va être impacté. Il est donc important de veiller au suivi psychologique des parents pour réduire ces effets et améliorer leur bien-être.