

Veille scientifique concernant le Syndrome d'Angelman

Auteures : Chloé Bizingre, Juliette Laude & Mathilde Edmond, étudiantes en Master de l'ENS Paris-Saclay

Relecture : Pr S. Bury-Moné, Université Paris-Saclay, Dr Sophie-Dorothee Montagutelli, pédiatre

Cette veille scientifique correspond à une sélection d'articles scientifiques parus entre décembre 2018 et mars 2020. Elle est organisée en 3 parties :

- *Articles de recherche préclinique, clinique et diagnostique* *page 1*
- *Eléments concernant quelques essais cliniques* *page 6*
- *Articles de recherche fondamentale* *page 7*

Recherche préclinique, clinique et diagnostique

Génération d'une lignée iPSC à partir d'un patient atteint du syndrome d'Angelman causé par un défaut d'empreinte. Neureiter et al. (Décembre 2018), *Stem Cell Research*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506118302368?via%3Dihub>

Le gène *UBE3A* est un gène soumis à empreinte parentale dans les neurones, c'est-à-dire que seule l'une des deux copies du gène (ici la copie maternelle) est exprimée sur la base de son origine parentale au sein de ces cellules. L'empreinte d'*UBE3A* nécessite la méthylation de l'ADN à une localisation spécifique sur le chromosome 15. L'absence de cette méthylation est l'une des causes possibles (assez peu fréquente relativement aux cas de délétions ou mutations du gène *UBE3A*) du syndrome d'Angelman. Une nouvelle lignée de cellules iPSC (*Induced Pluripotent Stem Cells*) a été générée à partir de cellules de la peau d'un patient dont le syndrome d'Angelman est causé par un tel défaut de méthylation (souvent qualifié de défaut d'empreinte).

Les lignées de cellules iPSC sont des cellules souches obtenues en laboratoire par reprogrammation de cellules de la peau ou du sang vers un état pluripotent indifférencié (c'est-à-dire capable de se différencier en plusieurs types cellulaires différents). Le développement de telles lignées permet aux chercheurs de disposer d'une source illimitée de cellules pour la recherche et le développement de thérapies.

Retarder la perte de *UBE3A* réduit la prévalence des phénotypes associés au Syndrome d'Angelman chez la souris. Sonzogni et al. (Mai 2019), *Molecular Autism*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532248/>

Il a été montré précédemment dans des modèles murins que rétablir l'expression d'*UBE3A* semble permettre de prévenir l'apparition de certains déficits typiques du syndrome d'Angelman seulement lorsque cette expression survient à certains moments critiques dans le développement. Ces résultats suggèrent que l'intervention visant à induire l'expression

d'*UBE3A* doit être menée de la façon la plus précoce possible pour assurer le succès des thérapies de réactivation de l'expression d'*UBE3A*. Dans cette nouvelle étude les auteurs ont cherché à déterminer à quel point le maintien de l'expression d'*UBE3A* est nécessaire au fonctionnement cérébral après que le cerveau se soit totalement développé. Pour ce faire, plusieurs lignées de souris, dont l'expression d'*UBE3A* peut être supprimée à différents stades de leurs vies, ont été générées. Comme observé précédemment, supprimer l'expression d'*UBE3A* chez l'embryon conduit à un phénotype de type syndrome d'Angelman. Au contraire supprimer l'expression d'*UBE3A* chez des souris jeunes (3 semaines) ou adultes (12 semaines) ne semble provoquer que peu de symptômes. Ces résultats suggèrent que l'expression d'*UBE3A* après développement complet du cerveau n'est pas nécessaire à la réalisation normale des tâches testées. De plus, ces résultats suggèrent qu'une expression d'*UBE3A*, le plus tôt possible, pourrait apporter des améliorations même si elle n'est que transitoire. Dans le cadre d'une intervention à l'âge adulte, le maintien d'une expression continue sera probablement néanmoins requise pour une amélioration maximale des signes cliniques. Tous ces résultats ont été obtenus dans des modèles de souris qui ne permettent pas de reproduire ou tester tous les phénotypes observés chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman. Par ailleurs les auteurs précisent que, dans ce modèle de souris, l'induction de l'inactivation du gène *UBE3A* n'atteint pas toutes les cellules du cerveau. Ainsi ces résultats sont intéressants mais ne permettent que d'émettre des hypothèses (sans certitude) concernant ce qui pourrait être obtenu dans le cadre d'une thérapie restaurant l'expression d'*UBE3A* chez l'être humain.

Une petite molécule neurogénique, NSI-189, permet d'améliorer de la plasticité synaptique et de corriger certains déficits cognitifs et moteurs chez un modèle murin du syndrome d'Angelman. Liu et al. (Novembre 2018), *Neuropharmacology*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30408487>

La benzylpiperazine-aminopyridine (NSI-189) est connue pour stimuler la neurogenèse *in vitro* chez les cellules souches humaines dérivées de l'hippocampe et *in vivo* dans l'hippocampe de la souris. Au cours de cette étude, les effets du NSI-189 sur des souris adultes modèles du syndrome d'Angelman ont été caractérisés. Les résultats suggèrent qu'un court traitement à NSI-189 corrige de nombreux déficits moteurs, cognitifs et de plasticité synaptique chez les souris modèles. Le NSI-189 est actuellement testé (essai clinique de phase II) pour le traitement des troubles dépressifs majeurs. Ainsi le NSI-189 pourrait représenter un traitement potentiel dont l'intérêt reste à évaluer pour les patients atteints du syndrome d'Angelman.

La réexpression du gène *UBE3A* atténue l'épileptogenèse dans des modèles murins du syndrome d'Angelman. Gu et al. (Janvier 2019), *The Journal of Clinical Investigation*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307939/>

L'absence d'expression du gène *UBE3A* dans les neurones GABAergiques augmente la susceptibilité des souris à différents traitements épileptogènes (c'est-à-dire provoquant des crises d'épilepsie), indiquant que la perte d'*UBE3A* dans les neurones GABAergiques augmente le potentiel épileptogénique des individus. De plus la réactivation de l'expression d'*UBE3A* chez les jeunes individus - mais pas les adultes - atténue fortement les symptômes d'épileptogenèse aggravée spécifiques aux souris modèles du syndrome d'Angelman. Ces résultats sont cohérents avec le fait que l'épilepsie est un désordre fréquemment observé dans le cadre du syndrome d'Angelman chez l'être humain. Ils suggèrent que c'est la perte

de l'expression d'*UBE3A* dans le circuit neuronal GABAergique qui expliquerait tout ou partie ce désordre, susceptible d'être corrigé par la restauration précoce de l'expression d'*UBE3A*.

Le cannabidiol atténue les symptômes épileptiques et d'encéphalogramme anormal chez la souris modèle du syndrome d'Angelman. Gu et al. (Décembre 2019), *The Journal of Clinical Investigation*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31503547>

Les crises d'épilepsie sont récurrentes et souvent résistantes aux médicaments chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman. Le cannabidiol est un phytocannabinoïde présent dans le cannabis, aux propriétés antiépileptiques et anxiolytiques. Il est déjà utilisé pour le traitement de l'épilepsie associée aux syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet (sous l'appellation Epidiolex®). Toutefois les effets du cannabidiol sur les symptômes du syndrome d'Angelman n'avaient pas encore été décrits. La présente étude montre qu'un traitement au cannabidiol (100 mg/kg) atténue les crises d'épilepsie acoustiquement et thermiquement induites chez les souris modèles du syndrome d'Angelman. Le cannabidiol permet également de normaliser les encéphalogrammes des souris modèles. La dose de 100 mg/kg a un effet sédatif modéré mais ne semble pas impacter les capacités motrices des sujets. Les auteurs proposent donc que le cannabidiol soit cliniquement testé sur les patients atteints du syndrome d'Angelman.

La simvastatine normalise l'activité de HDAC1/2 et améliore certains déficits cognitifs et le comportement social chez un modèle murin du syndrome d'Angelman. Kumar et al. (Novembre 2019), *Frontiers in Molecular Neuroscience*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31849603>

Cette étude montre que l'absence d'expression d'*UBE3A* chez les souris modèles du syndrome d'Angelman est à l'origine d'une augmentation aberrante de l'activité de HDAC1 et HDAC2 (HDAC pour le stade embryonnaire). Les HDAC sont des histones désacétylases, c'est-à-dire des enzymes catalysant la perte du groupement acétyl sur des histones, protéines-clés intervenant dans la régulation de l'expression des gènes et à la base du code épigénétique. La protéine *UBE3A* semble donc être un régulateur indirect de l'expression des gènes codant les HDAC1 et HDAC2. Or il a été montré que celles-ci régulent négativement les fonctions synaptiques et la formation de la mémoire par un mécanisme épigénétique. Cette activité HDAC inhabituellement élevée pourrait ainsi expliquer certains déficits développementaux observés chez les patients atteints du syndrome d'Angelman.

La simvastatine est un inhibiteur non spécifique de HDAC1/2 capable de pénétrer dans le cerveau et déjà commercialisé. La molécule induit également l'expression du facteur BDNF, un régulateur de la plasticité synaptique, dont la production est réduite dans le cerveau des souris modèles du syndrome d'Angelman. L'administration orale de simvastatine permet de normaliser les niveaux de HDAC1/2 et BDNF et améliore les interactions sociales, la mémoire et la coordination motrice chez les souris modèles. Les effets bénéfiques du traitement à la simvastatine sont également observés sur des cultures primaires de neurones corticaux issus d'embryons de souris modèles du syndrome d'Angelman. Ainsi la simvastatine représente un traitement potentiel dont l'intérêt reste à évaluer pour les patients atteints du syndrome d'Angelman.

Comportements inadaptés chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman. Sadhvani et al. (Avril 2019), *American Journal of Medical Genetics*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942555>

Peu d'informations existent sur la façon dont les comportements inadaptés (léthargie, irritabilité, hyperactivité, etc...) varient au fil du temps chez les personnes atteintes du syndrome d'Angelman en fonction du type de défaut génétique ou épigénétique associé. Cet article évalue si les comportements inadaptés varient en gravité en fonction du génotype, du niveau de développement, de l'âge ou du sexe des patients. Ainsi, cette étude propose une vision globale des comportements inadaptés qui prévalent chez les individus atteints du syndrome d'Angelman. Les résultats révèlent que les individus atteints du syndrome d'Angelman ont de faibles scores dans les domaines de la léthargie et de la stéréotypie (tendance à conserver la même attitude, à répéter le même mouvement ou les mêmes paroles). Un fonctionnement cognitif plus élevé était associé à une irritabilité accrue. L'hyperactivité, la courte durée d'attention et l'irritabilité augmentent avec l'âge dans tous les génotypes et devraient être des cibles permanentes pour les thérapies comportementales et pharmacologiques. Ces résultats pourront servir à établir des normes comportementales associées au syndrome d'Angelman concernant les comportements inadaptés. De telles données pourront être utilisées dans le cadre de futurs essais cliniques et thérapies comportementales cherchant à identifier des stratégies d'amélioration de la qualité de vie globale des patients, de la famille et des aidants.

Traitement des troubles du sommeil par la Mirtazapine chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman. Hanzlik et al. (Février 2020), *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32022663#>

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les personnes présentant le syndrome d'Angelman (SA). Cet article rapporte que l'utilisation de mirtazapine, une molécule antagoniste de deux récepteurs sérotoninergiques, a permis de réduire significativement les troubles du sommeil (augmentation du temps de sommeil, diminution des réveils nocturnes, diminution du temps nécessaire à l'endormissement) chez 7 enfants atteints du syndrome d'Angelman sur les 8 testés. Le traitement a entraîné des effets bénéfiques sur le comportement de 2 de ces 7 patients. Ainsi cette molécule pourrait constituer un traitement pour les troubles du sommeil chez les patients SA. Les principaux effets secondaires du traitement sont une hyperphagie et une prise de poids qui a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient.

Un test rapide et précis par amplification du locus *SNURF-SNRPN* et l'analyse de la méthylation de l'ADN pour le diagnostic des syndromes de Prader Willi et d'Angelman. Ribeiro Ferreira et al. (Juin 2019), *Molecular Genetics and Genomic Medicine*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565559/>

Les patients atteints des syndromes de Prader Willi (PW) et du syndrome d'Angelman présentent des défauts génétiques et/ou épigénétiques au niveau de la même région 15q11-q13 du chromosome 15. Dans cette étude, les auteurs ont développé une méthode de diagnostic appelée *Methylation-Sensitive High-Resolution Melting* (MS-HRM), applicable pour diagnostiquer à la fois les syndromes de PW et d'Angelman. Cette méthode est basée le traitement de l'ADN avec un agent chimique qui permet de connaître le profil de méthylation

de l'ADN, suivi de l'amplification d'une région spécifique du locus *SNURF-SNRPN* et de l'analyse des courbes de fusion des produits de l'amplification (c'est-à-dire d'analyse des propriétés de dénaturation de l'ADN amplifié lors d'une montée en température). Ce test permettrait de savoir rapidement, et de façon relativement moins coûteuse que les techniques traditionnelles, si une des copies parentales est manquante et/ou si le profil de méthylation de l'ADN des copies parentales est anormal. Ainsi cet article propose une méthode rapide, précise et peu coûteuse pour le diagnostic des deux syndromes. La méthode, testée sur des échantillons sanguins de 41 personnes dont 19 étaient atteintes du syndrome de PW et 3 du syndrome d'Angelman (correspondant à des délétions), a montré des résultats prometteurs qui restent à valider sur un nombre plus important de personnes et de types d'altérations génétiques observables dans les cas de syndrome d'Angelman (en incluant aussi les cas de mutations ponctuelles, disomie parentale, défaut d'empreinte, notamment).

Usage du Pérampanel dans le traitement des myoclonies non épileptiques associées au syndrome d'Angelman. Kawano et al. (Mars 2020), *Brain & Development*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164978>

Les patients atteints du syndrome d'Angelman voient généralement apparaître à l'adolescence des myoclonies non épileptiques, c'est-à-dire des tremblements et mouvements involontaires non liés à l'épilepsie. Le Pérampanel est un antagoniste des récepteurs AMPA, habituellement utilisé dans la prise en charge de l'épilepsie. Dans cet article, l'effet du Pérampanel sur les symptômes de myoclonie non épileptique a été testé chez quatre patients atteints du syndrome d'Angelman, âgés de 20 à 40 ans. Le traitement a permis de réduire significativement les mouvements involontaires chez les quatre patients testés mais à des doses différentes. Cependant deux des patients ont présenté des effets secondaires (étourdissements et augmentation des tremblements) qui ont disparu avec la diminution de la dose. Ainsi le Pérampanel pourrait se révéler une alternative prometteuse aux traitements classiques des myoclonies non épileptiques (piracetam, benzodiazépines, levetiracetam) lorsque ceux-ci se révèlent inefficaces.

Potentiel thérapeutique de la taurine dans le syndrome d'Angelman. Jakaria et al. (Juin 2019), *Redox Biology*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141786>

La taurine est un acide aminé impliqué dans de nombreux processus cellulaires clés, dont le développement cérébral. En outre, la taurine a un effet protecteur démontré contre la neurotoxicité dans le cadre de plusieurs maladies neurodéveloppementales. Cet article fait une revue détaillée du potentiel thérapeutique de la taurine pour plusieurs types de symptômes et troubles neurologiques dont certains sont associés au syndrome d'Angelman. Il rapporte des résultats obtenus dans d'autres publications scientifiques. Quelques observations d'intérêt sont relevées ci-dessous.

La taurine a montré une activité neuroprotectrice et a amélioré le comportement locomoteur et l'apprentissage chez les souris modèles du syndrome d'Angelman. De plus la taurine a un effet anticonvulsivant démontré chez un modèle murin particulier d'épilepsie (mais qui n'est pas un modèle du syndrome d'Angelman). Dans plusieurs autres modèles murins d'épilepsie, son utilisation a permis d'augmenter la période de latence entre les crises, de réduire les effets délétères des crises, voire de les supprimer en partie. D'autre part, son utilisation en plus des

traitements classiques a permis de restaurer leur effet en cas d'échec de ces traitements. Enfin le traitement par la taurine conduit à une augmentation du temps de sommeil chez la drosophile. L'association avec de la caféine, qui produit l'effet inverse, permet de moduler le cycle veille/sommeil chez les individus présentant des dérégulations de ce cycle.

Par conséquent la taurine et ses analogues pharmacologiques représentent des traitements potentiels à évaluer dans le cadre du traitement pour de nombreuses affections touchant le système nerveux central. Des essais cliniques sont en cours dans le cadre de plusieurs pathologies neurodégénératives et neurodéveloppementales. A terme, la taurine pourrait constituer un traitement « améliorateur » dans le cadre du syndrome d'Angelman et de certains de ses symptômes invalidants.

Essais cliniques

Après le succès de l'essai clinique de phase II pour le traitement du syndrome d'Angelman par le gaboxadol (ou OV101), démarrage d'un essai clinique de phase III.

<https://www.neurologylive.com/conferences/aan-2019/alexander-kolevzon-stars-study-angelman-syndrome>

<https://www.neurologylive.com/clinical-focus/gaboxadol-moves-into-phase-3-in-angelman-syndrome>

<https://www.neurologylive.com/conferences/aan-2019/gaboxadol-clinical-benefit-angelman-syndrome-phase-2-study>

Bird LM, Ochoa-Lubinoff C, Tan WH, et al. **STARS**: Results from a Safety and Efficacy Study of OV101 (Gaboxadol) in Adults and Adolescents with Angelman Syndrome. Presented at: 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting. May 4-10, 2019; Philadelphia, PA.

L'entreprise pharmaceutique américaine Ovid Therapeutics a mené en 2019 un essai clinique de phase II (STARS) s'intéressant aux effets d'un traitement par gaboxadol (OV101) sur une cohorte d'adultes atteints du syndrome d'Angelman. Le gaboxadol est une molécule agoniste des récepteurs GABA_A permettant la restauration de l'inhibition tonique dans les neurones des souris modèles du syndrome d'Angelman (SA). La réduction de l'inhibition tonique est suspectée de contribuer au développement du syndrome d'Angelman chez l'Homme.

L'essai clinique STARS a été mené en double aveugle sur 78 adultes et adolescents SA ainsi qu'un groupe contrôle. Les sujets se sont vus assignés de manière aléatoire l'un des traitements suivants : administration de 15 mg de gaboxadol une fois par jour (n = 29), administration de deux doses (10 mg et 15 mg) de gaboxadol par jour (n = 29) ou administration d'un placebo (n = 29). Ces traitements ont été administrés en parallèle des traitements communément utilisés dans le syndrome d'Angelman (benzodiazépines, antiépileptiques, mélatonine, antidépresseurs et traitements gastro-intestinaux). Les patients traités avec une dose journalière unique de gaboxadol montrent une amélioration générale (incluant l'amélioration du comportement selon l'avis des parents, de plusieurs paramètres du sommeil et des fonctions motrices) après 12 semaines de traitement comparés aux patients traités avec un placebo. Au contraire les patients traités avec deux doses de gaboxadol ne présentent pas d'amélioration significative comparé au groupe placebo. Les résultats complets de l'essai clinique de phase II STARS (*Bird et al.*) sont en cours de publication.

Devant les résultats prometteurs de STARS, Ovid Therapeutics a annoncé le démarrage d'un essai clinique de phase III (NEPTUNE). L'objectif est de déterminer quels sont les effets de l'administration orale quotidienne d'une dose de gaboxadol pendant 12 semaines chez des enfants atteints du syndrome d'Angelman âgés de 2 à 12 ans.

Evaluation de la sécurité et de la tolérance d'une préparation nutritionnelle pour patients porteurs du syndrome d'Angelman à une formule nutritionnelle. Herber (Disruptive Nutrition) *et al.* (Janvier 2020), *Trials*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953273/>

Lors d'un jeûne, l'organisme compense l'absence de glucose dans le sang par la production, notamment par le foie, de composés cétoniques (cétones). Les neurones dans ce cas utilisent comme source d'énergie des cétones plutôt que du glucose. Il se trouve que cette situation semble limiter le risque de survenue de crises d'épilepsie. Ainsi les régimes cétogènes et à faible indice glycémique sont efficaces pour traiter les crises d'épilepsie résistantes aux médicaments chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman. Cependant les régimes cétogènes sont peu variés et difficiles à maintenir à long terme. Ainsi une alternative à ces régimes complets est de consommer des compléments alimentaires induisant la cétose. Cet essai clinique (FANS) dont les résultats ne sont pas encore publiés vise à tester si l'utilisation de cétones exogènes sous forme de compléments alimentaires permet de promouvoir la cétose dans le syndrome d'Angelman. Ici, le bêta-hydroxybutyrate (BHB), une cétone exogène, est évalué pour sa capacité à induire la cétose ainsi que son niveau de tolérabilité et de sécurité chez des patients atteints du syndrome d'Angelman. Les résultats de l'étude décrite dans cet article ne sont pas encore publiés.

Pour plus d'information sur les essais cliniques passés ou en cours sur le syndrome d'Angelman, vous pouvez consulter le site **ClinicalTrials.gov** (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), indiquer « Angelman Syndrome » dans la fenêtre de recherche « condition or disease » puis cliquer sur « Search ». Le statut indique si l'essai clinique est terminé (« completed »), en cours (« active, not recruiting ») et/ ou en train de recruter (« recruiting »). Fin avril 2020, 25 essais étaient répertoriés dans cette base de données dont les deux décrits ci-dessus. On peut relever qu'un des essais en cours de recrutement, **KIK-AS** (*Knockdown of UBE3A-antisense in Kids with Angelman Syndrome*, [NCT04259281](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04259281)), correspond à l'évaluation en phase clinique I/II d'une thérapie basée sur l'utilisation de **GTX102**. Il s'agit d'un oligonucléotide antisens ciblant le transcrit antisens qui empêche l'expression de la copie paternelle (intacte) du gène *UBE3A*. Les participants recevront l'une des cinq doses de GTX-102 administrées dans le canal rachidien (injection intrathécale) au début de l'étude, suivie de trois injections intrathécales ultérieures 30, 58 et 86 jours après. La durée de l'étude devrait être d'environ six mois, après quoi les patients pourront choisir de participer à l'étude de prolongation ouverte de l'essai, dans le cadre de laquelle ils poursuivront leur traitement au GTX-102. Nous aurons à cœur de suivre le résultat de cet essai au caractère inédit, qui vise à réveiller la copie éteinte du gène.

Pour un panorama des annonces concernant les essais cliniques annoncés pour 2020, nous vous invitons à consulter cette page Web du site de l'AFSA :

<https://www.angelman-afsa.org/le-syndrome/la-recherche/la-recherche-avance->

Recherche fondamentale

La dégradation par ubiquitination de PTPA, médiée par l'activité de UBE3A, régule l'activité de PP2A et la morphologie des épines dendritiques. Li et al. (Juin 2019), *PNAS*.
<https://www.pnas.org/content/116/25/12500.long>

De nombreuses maladies neurodéveloppementales, tel que le syndrome d'Angelman, présentent un développement anormal des épines dendritiques, corrélé à des défauts de transmission et de plasticité synaptique. Cependant le rôle d'UBE3A dans la régulation du développement des épines dendritiques n'était pas encore connu. Cette étude montre que PTPA, un activateur de la phosphatase PP2A, est une cible d'UBE3A dans le système nerveux chez la souris. Lorsqu'UBE3A est exprimée, elle assure la poly-ubiquitination de PTPA qui est ensuite dégradée par le protéasome, ce qui a pour conséquence de diminuer l'activité de PP2A. PP2A est cruciale pour le développement neuronal, notamment des épines dendritiques, et son activité doit ainsi être finement régulée pour que PP2A ne soit ni trop ni trop peu active. En absence d'UBE3A chez les souris modèles SA, l'élévation du niveau de PTPA est à l'origine d'une plus importante activité de PP2A, causant les déficits observés en terme de morphologie dendritique. Enfin les auteurs montrent l'efficacité d'un inhibiteur pharmacologique de PP2A, le LB-100, pour réduire les anomalies de développement des épines dendritiques chez les souris SA. Le LB-100 a récemment passé un test clinique de phase I pour être utilisé dans le traitement du cancer et semble être toléré par l'homme. Ainsi le LB-100 pourrait être envisagé pour le traitement de pathologies liées à UBE3A.

HAP1 est une cible d'UBE3A et augmente l'autophagie chez une souris modèle du syndrome d'Angelman (AS). Wang et al. (Décembre 2019), *Neurobiology of disease*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996119302530?via%3Dihub>

L'autophagie est un mécanisme physiologique mis en place par une cellule pour se protéger, recycler ses constituants et répondre à certains stress. Elle consiste en la digestion d'une portion de son propre cytoplasme et des protéines contenues par la cellule elle-même.

Cette étude identifie une nouvelle cible d'UBE3A chez la souris SA : la protéine HAP1 (*huntingtin-associated protein*), une protéine qui est impliquée dans la maladie de Huntington et régule l'autophagie dans le système nerveux. Lorsqu'UBE3A est exprimée, elle régule négativement l'activité de HAP1 en promouvant sa dégradation via son activité E3 ubiquitine ligase. Ainsi en absence d'UBE3A, HAP1 est présente en quantité anormalement importante et provoque une augmentation de l'autophagie dans les neurones en développement. Cette dérégulation de l'autophagie est à l'origine d'une diminution de la densité dendritique dans ces neurones.

L'inhibition de α 1-Na/K-ATPase corrige les dynamiques calciques aberrantes et les déficits de mémoire dans l'hippocampe de souris modèles du syndrome d'Angelman.

Ravi et al. (Août 2019), *Progress in Neurobiology*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31401139>

Des travaux précédents ont montré que l'expression de α 1-Na / K-ATPase (α 1-NaKA) dans l'hippocampe était augmentée chez les souris modèles du syndrome d'Angelman (SA), dès

14 jours après leur naissance. Cette étude montre que cette expression accrue de α 1-NaKA entraîne une augmentation de son activité chez la souris modèle du syndrome d'Angelman. Ceci est corrélé à une modification de la dynamique calcique ainsi qu'à une augmentation de l'excitabilité neuronale dans l'hippocampe des souris SA. De plus, l'inhibition de α 1-NaKA normalise ces dynamiques calciques aberrantes, corrige la potentialisation à long terme (LTP) de l'hippocampe, primordiale pour la formation de la mémoire dépendante de cette région, et corrige les déficits cognitifs observés chez les souris SA. Ainsi l'activité anormalement élevée de α 1-NaKA en absence d'expression d'UBE3A est en partie responsable de la physiopathologie du syndrome d'Angelman chez la souris. Les auteurs proposent que les résultats de cette étude puissent inspirer le développement de nouvelles thérapies.

La perte de l'isoforme nucléaire d'UBE3A provoque des déficits électrophysiologiques et comportementaux chez la souris et est associée au syndrome d'Angelman. Avagliano Trezza et al. (Août 2019), *Nature Neuroscience*.

<https://www.nature.com/articles/s41593-019-0425-0>

Il existe deux isoformes de la protéine UBE3A chez la souris. L'isoforme UBE3A.3 diffère de l'isoforme UBE3A.2 par sa partie N-terminale tronquée. Ces deux isoformes ont chacun un équivalent chez l'Homme. Les auteurs montrent que ces deux isoformes subissent une importation nucléaire médiée par PSMD4. Cependant l'extension N-terminale de l'isoforme 2, absente chez l'isoforme 3, empêche sa rétention nucléaire. Ainsi l'isoforme 2 est trouvé dans le cytoplasme, tandis que l'isoforme 3 se trouve dans le noyau. De plus, les souris dépourvues de l'isoforme nucléaire (3) récapitulent les phénotypes comportementaux et électrophysiologiques des souris modèles du syndrome d'Angelman, tandis que les souris dépourvues de l'isoforme cytoplasmique (2) ne montrent pas ce phénotype. Enfin, cette étude montre que des mutations faux-sens associées au syndrome d'Angelman interfèrent avec le ciblage nucléaire ou la rétention nucléaire d'UBE3A. Ainsi, ces résultats suggèrent que la présence d'UBE3A dans le noyau joue un rôle important dans le neurodéveloppement normal et que son exclusion du noyau pourrait être impliquée dans la physiopathologie du syndrome d'Angelman.

Une note détaillée et traduite en français de cet article est disponible sur le site de l'AFSA, ici : <https://www.angelman-afsa.org/le-syndrome/la-recherche/decouverte-en-recherche-fondamentale-sur-le-syndrome-d-angelman-le-role-de-la-proteine-ube3a>

Dissection détaillée de l'ubiquitination de DDI1 médiée par UBE3A. Elu et al. (Mai 2019), *Frontiers in Physiology*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509411/>

La dégradation ciblée de protéines spécifiques par l'action du protéasome est un mécanisme essentiel de la régulation du fonctionnement cellulaire. En plus de ses nombreuses autres cibles protéiques, l'ubiquitine E3 ligase UBE3A interagit avec le protéasome et régule par ubiquitination l'activité de ses différentes sous-unités. Cette étude montre que DDI1, protéine récepteur du protéasome, est un substrat direct d'UBE3A dans les cellules humaines. UBE3A régule l'activité de DDI1 par la mise en place de chaînes d'ubiquitine sur des sites spécifiques de DDI1. De plus, les auteurs montrent qu'une enzyme dé-ubiquitinante, USPX9, est capable de retirer les chaînes d'ubiquitine formées par UBE3A sur DDI1. Ainsi, ces données permettent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents au syndrome

d'Angelman et suggèrent que USPX9 pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle pour aider à restaurer le schéma d'ubiquitination non pathologique chez les patients atteints du syndrome d'Angelman et ainsi améliorer leurs symptômes.

Un élément frontière bipartite restreint l'empreinte UBE3A aux neurones matures. Hsiao et al. (Février 2019), *PNAS*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369781/>

UBE3A n'est exprimé que par l'allèle maternel dans les neurones humains matures de par une empreinte parentale spécifique au tissu cérébral. En effet dans les neurones l'expression du transcrite antisens non-codant *UBE3A-ATS* inhibe l'expression de l'allèle paternel de *UBE3A*. Cependant, les mécanismes limitant aux neurones l'expression de *UBE3A-ATS*, et donc l'empreinte épigénétique d'*UBE3A*, ne sont pas encore connus. Cette étude identifie un élément génétique « barrière » (*IPW-PWAR1* dans la région 15q11-q13) qui empêche la transcription du transcrite antisens *UBE3A-ATS* dans les cellules souches pluripotentes humaines. Il est à noter que cette région contient des sites de fixation de la protéine CTCF, qui est connue pour sa capacité à exercer des effets *silencers* et barrière dans la chromatine. L'effet « barrière » de cette région n'est pas actif dans les neurones, ce qui entraîne l'expression d'*UBE3A-ATS*. Le fait que cet effet « barrière » soit retrouvé dans toutes les cellules, sauf les neurones, expliquerait que l'empreinte épigénétique d'*UBE3A* soit limitée aux seuls neurones. Ces résultats fournissent des détails essentiels quant aux mécanismes responsables de l'empreinte d'*UBE3A* dans les neurones et pourraient à l'avenir contribuer à la conception de nouvelles approches thérapeutiques pour le syndrome d'Angelman.

La régulation négative de miRNA-708 favorise une signalisation calcique aberrante via l'activité de la neuronatine dans un modèle murin du syndrome d'Angelman. Vatsa et al. (Février 2019), *Frontier in Molecular Neuroscience*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381399/>

Contrairement aux ARN messagers, les petits ARN non codants ne sont pas traduits en protéine mais peuvent être impliqués dans la régulation de l'expression du génome. En particulier les microARN (miR) régulent négativement l'expression de gènes cibles.

Cette étude montre que le niveau d'expression du petit ARN non-codant miR-708 est diminué dans le cerveau de souris modèles du syndrome d'Angelman (SA) comparé à des souris sauvages. Ainsi miR-708 pourrait être impliqué dans la pathogenèse du syndrome d'Angelman. miR-708 cible le gène de la neuronatine, une protéine membranaire du réticulum endoplasmique impliquée dans le développement cérébral, dont l'activité augmente la concentration en calcium intracellulaire. Dans les neurones de souris sauvages, miR-708 inhibe l'expression de la neuronatine et régule ainsi l'homéostasie intracellulaire de calcium. Au contraire la diminution du niveau de miR-708 dans les neurones déficientes en *UBE3A* est à l'origine d'une augmentation aberrante de la concentration en calcium intracellulaire et d'une signalisation calcique anormale dans le cerveau des souris AS.

Dysfonctionnement des canaux potassiques dans les modèles neuronaux humains du syndrome d'Angelman. Sun et al. (Décembre 2019), *Science*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31857479>

La littérature scientifique fait état d'une connectivité synaptique altérée, d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition du réseau neural et de processus neurodéveloppementaux retardés chez les souris modèles du syndrome d'Angelman (SA), les rendant sensibles à l'épilepsie. En revanche, ni les mécanismes pathologiques sous-jacents aux crises, ni les substrats biologiques de la protéine UBE3A n'ont encore été totalement établis. Ici les auteurs montrent qu'UBE3A agit normalement comme un suppresseur de l'hyperexcitabilité neuronale en induisant la dégradation de canaux de potassium (BK) dépendants du calcium par ubiquitination. En absence d'UBE3A, l'activité des canaux BK est accrue et se manifeste par une excitabilité accrue dans les neurones individuels et une augmentation de la synchronisation du réseau neuronal. De plus, des antagonistes des canaux BK permettent de rétablir une excitabilité neuronale normale dans les neurones humains et les souris SA, améliorant la sensibilité aux crises chez les souris. Ainsi, cette étude suggère que l'activité accrue des canaux BK peut expliquer au moins partiellement l'épilepsie associée au syndrome d'Angelman. Les canaux BK constituent donc des cibles thérapeutiques à considérer pour le traitement des patients atteints du syndrome d'Angelman.

UBE3A est nécessaire au guidage axonal et sa ré-expression permet de restaurer partiellement le contact polarisé dans les neurones déficients en UBE3A. Tonazzini et al. (Novembre 2019), *Molecular Autism*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884852/>

Le guidage axonal, c'est-à-dire le processus permettant aux axones des neurones de parvenir à trouver et se connecter à leurs cellules cibles, est une étape cruciale du développement cérébral. Or cette étude montre que les neurones de souris modèles du syndrome d'Angelman présentent des déficits au niveau de la ramification axonale, de l'orientation du pôle de croissance, de la teneur en fibres d'actine, des effecteurs d'adhésion focale et des protéines de liaison aux fibres d'actine. La perte d'UBE3A semble donc causer un déficit du guidage axonal par perte de contact des neurones. Plusieurs traitements agissant sur la contractilité du cytosquelette ont été testés sur les neurones SA afin d'identifier des stratégies de restauration du guidage axonal. Le nocodazole (molécule dépolymérisant les microtubules et augmentant la contractilité cellulaire) permet de restaurer l'alignement axonal en rétablissant partiellement l'activation de la voie d'adhésion focale. En revanche la ré-expression d'UBE3A ne permet pas de restaurer un phénotype normal complet. Ces résultats suggèrent que le guidage axonal défectueux spécifique aux neurones SA peut être sauvé dans une certaine mesure par des stratégies de traitement pharmacologique.

Implication de variants génétiques communs de l'Imprinting Center dans les défauts d'empreinte responsables de certains cas de Syndrome d'Angelman. Beygo et al. (Février 2020), *European Journal of Human Genetics*

<https://www.nature.com/articles/s41431-020-0595-y>

3 à 5% des cas de syndrome d'Angelman sont causés par un défaut d'empreinte. Les patients possèdent bien deux copies du gène UBE3A provenant chacune d'un des parents (à la différence des cas de disomies paternelles) mais l'expression de la copie maternelle est éteinte par un processus épigénétique, comme celle de la copie paternelle. Une région génomique particulière, appelée *Angelman Syndrome Imprinting Center* (AS-IC), est responsable de la mise en place de l'empreinte maternelle dans l'oocyte (gamète femelle, futur ovule). De très rares cas de syndrome d'Angelman sont associés à une délétion

complète de l'AS-IC. De ce fait il est possible que certains variants génétiques (altérations de la séquence génétique de type substitutions ou petites insertions-délétions) localisés dans l'AS-IC augmentent le risque d'un défaut d'empreinte de la copie maternelle d'*UBE3A* et par conséquent le risque de développer le syndrome d'Angelman chez l'enfant. Dans cette étude les auteurs identifient un haplotype commun (H-AS3) dont la présence augmente le risque de défaut d'empreinte maternelle et donc de présence de la pathologie chez l'enfant. Entre autres, cet haplotype contient une microdélétion de quatre nucléotides dans la région de l'AS-IC, affectant un site de fixation du facteur de transcription SOX2. Ainsi il est possible qu'en limitant la fixation de SOX2, cette microdélétion limite l'initiation de la transcription au niveau de l'AS-IC dans l'oocyte ou l'embryon, à l'origine dans quelques rares cas d'un défaut d'empreinte de *UBE3A*.