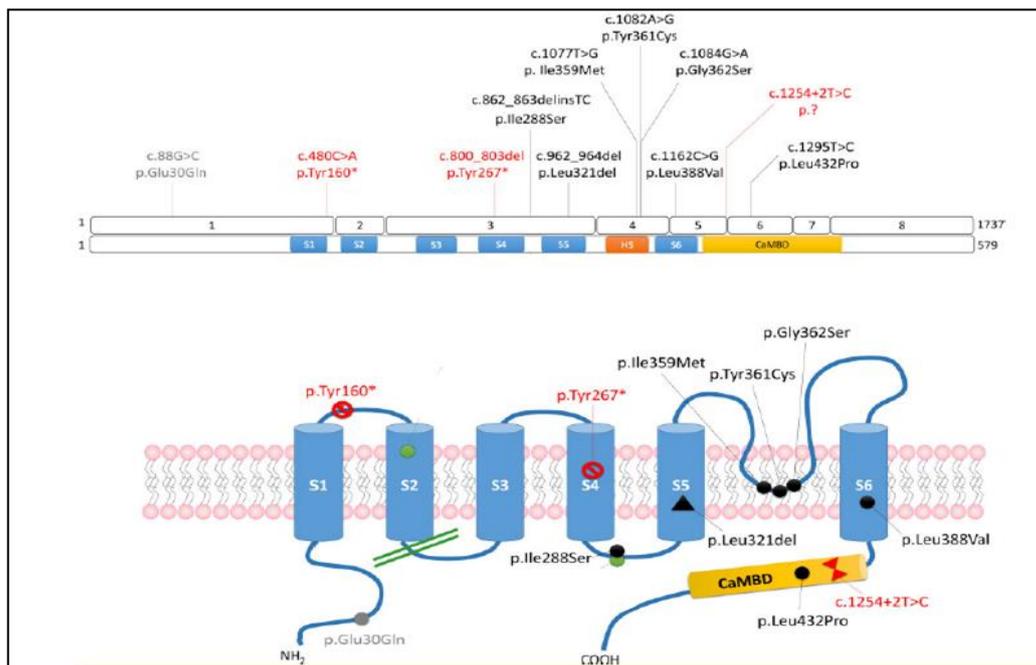


COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Une nouvelle canalopathie cérébrale associant déficience intellectuelle et mouvements anormaux

Paris, le 26 novembre 2020

Les dysfonctionnements des canaux ioniques - ou canalopathies - dans le cerveau sont aujourd'hui associés à plus de 30 maladies neurologiques comme l'épilepsie ou encore les ataxies cérébelleuses. Structures situées sur la membrane des cellules permettant le passage d'ions (par exemple les ions sodium et potassium) entre l'intérieur d'une cellule et son environnement extérieur (milieu extracellulaire), ces canaux permettent notamment de générer et contrôler les potentiels d'action dans les neurones. Une étude menée à l'Institut du cerveau (Sorbonne Université/Inserm/AP-HP/CNRS) a permis d'identifier une nouvelle canalopathie cérébrale ayant pour origine des mutations dominantes du gène KCNN2, codant pour le canal ionique SK2. Les résultats ont été publiés dans *Brain* le 27 novembre 2020.



Les variants pathogéniques du gène KCNN2 identifiés chez les patients et leur localisation sur la structure protéique du canal SK2.

Les variants en rouge sont des variants pathogènes tronquant (introduisant un codon stop dans la séquence protéique). Les variants en noirs sont les variants pathogènes faux-sens associés à une perte de fonction. Le variant en gris a été classé de signification inconnue car le canal avec ce variant n'a pas montré de déficit particulier en électrophysiologie.

Le Dr Fanny Mochel, généticienne au sein du département de génétique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP et chercheuse à l'Institut du cerveau (Sorbonne Université/Inserm/AP-HP/CNRS) et le Pr Christel Depienne, généticienne à l'institut de génétique humaine de l'Hôpital Universitaire d'Essen (Allemagne) et également chercheuse à l'Institut du cerveau ont identifié **un nouveau syndrome associé à des mutations du canal SK2. L'étude publiée dans la revue scientifique *Brain* porte sur 10 patients, 6 hommes et 4 femmes âgés de 2 à 60 ans présentant des retards intellectuels plus ou moins sévères associés, pour certains, à des troubles du spectre autistique ou des épisodes psychotiques. Ces troubles cognitifs sont dans tous les cas associés à des tremblements, à des symptômes d'ataxie cérébelleuse ou encore à des mouvements anormaux.**

Grâce à une collaboration avec Agnes Rastetter de la plateforme de génotypage/séquençage de l'Institut du cerveau (Sorbonne Université/Inserm/AP-HP/CNRS), le génome d'un premier patient recruté à la Pitié-Salpêtrière a été analysé à la recherche de mutations génétiques à l'origine de ce syndrome. Cette analyse a mis en évidence une mutation du gène *KCNN2* interrompant sa séquence codante, absente des parents du patient (mutation *de novo*). L'imagerie cérébrale par IRM (imagerie par résonance magnétique) chez ce patient a mis en évidence des anomalies de structure et d'intégrité de la substance blanche du cerveau, c'est-à-dire la gaine cérébrale protectrice des axones des neurones.

Par ailleurs, une collaboration internationale a permis aux chercheurs d'identifier 9 autres patients avec mutations du gène *KCNN2*. La majorité de ces mutations étaient survenues *de novo* tandis qu'une mutation était transmise dans une forme familiale du même syndrome.

Enfin, en travaillant conjointement avec Carine Dalle de la plateforme d'exploration cellulaire d'électrophysiologie de l'Institut du cerveau, les équipes des Dr Mochel et Depienne ont montré un rôle délétère de ces mutations sur la fonction du canal SK2, c'est-à-dire une perte de fonction entraînant un dysfonctionnement du canal ionique SK2 et donc une perte de régulation du potentiel d'action, support du message nerveux.

Les résultats de cette nouvelle étude ont permis d'identifier une nouvelle canalopathie cérébrale ayant pour origine des mutations dominantes du gène *KCNN2*, codant pour le canal ionique SK2. Ce nouveau syndrome se caractérise par la présence, d'une part, de symptômes cognitifs, en particulier une déficience intellectuelle et, d'autre part, de symptômes moteurs tels que des mouvements anormaux.

Cette nouvelle pathologie, dont on connaît maintenant la cause, est très hétérogène d'un point de vue des symptômes et nécessite une prise en charge multidisciplinaire à la frontière entre la génétique, pour la recherche des mutations du gène *KCNN2*, la neuropédiatrie et la neurologie pour la prise en charge des manifestations cognitives et motrices des patients.

Référence :

Variants in the SK2 channel gene (*KCNN2*) lead to dominant neurodevelopmental movement disorders, Fanny Mochel, Agnes Rastetter, Bertien Ceulemans, Konrad Platzer, Sandra Yang, Deepali N. Shinde, Katherine L. Helbig, Diego Loperogolo, Francesca Mari, Alessandra Renieri, Elisa Benetti, Roberto Canitano, Quinten Waisfisz, Astrid S. Plomp, Sylvia A. Huisman, Golder N. Wilson, Sara S. Cathey, Raymond J. Louie, Daniela Del Gaudio, Darrel Waggoner, Shawn Kacker, Kimberly M. Nugent, Elizabeth R. Roeder, Ange-Line Bruel, Julien Thevenon, Nadja Ehmke, Denise Horn, Manuel

Holtgrewe, Frank J. Kaiser, Susanne B. Kamphausen, Rami Abou Jamra, Sarah Weckhuysen, Carine Dalle and Christel Depienne.

Brain. 10.1093/brain/awaa346

À propos de Sorbonne Université : Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21^e siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark). www.sorbonne-universite.fr - @ServicePresseSU

Contacts chercheurs

Fanny Mochel (Institut du cerveau)

fanny.mochel@sorbonne-universite.fr

Christel Depienne (Hôpital universitaire d'Essen / Institut du cerveau)

christel.depienne@uni-due.de

Contacts presse

Claire de Thoisy-Méchin 01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19

claire.de_thoisy-mechin@sorbonne-universite.fr

Marion Valzy

01 44 27 37 13

marion.valzy@sorbonne-universite.fr