



iBV, Lundi 8 Juin 2020

Publication dans la revue EMBO Journal iBV – Michele Studer



(Publication en ligne le 02/06/2020)

Le syndrome de Bosch-Boonstra-Schaaf (BBSOAS), maladie génétique rare caractérisée par une déficience intellectuelle modérée à sévère, est causé chez l'homme par la mutation du gène *NR2F1*, codant pour un facteur clef du développement cérébral. L'équipe de Michèle Studer, Directrice de Recherche Inserm à l'Institut de Biologie Valrose, en collaboration avec plusieurs cliniciens français, vient de révéler un nouveau défaut cérébral associé à ce syndrome, notamment une malformation des circonvolutions du néocortex. Une double approche expérimentale, - d'un côté un modèle de souris mutantes qui recrée cette maladie, de l'autre la génération des organoïdes cérébraux *in vitro* - a permis de déchiffrer les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de cette malformation corticale, qui pourrait être en partie responsable des troubles de langage observés chez les enfants atteints par le BBSOAS. Ces travaux viennent d'être publiés dans la revue *EMBO Journal*.

Le néocortex, qui est la partie la plus évoluée du cerveau humain ainsi que la structure qui nous relie à l'environnement extérieur, coordonne nos mouvements, génère le langage et formule des pensées abstraites. Mais lorsque le développement cortical est compromis, comme cela se produit dans certains syndromes du neurodéveloppement, les jeunes patients peuvent être affectés par une déficience intellectuelle. C'est ce qui se produit dans le syndrome de Bosch-Boonstra-Schaaf (BBSOAS), une maladie génétique rare - une centaine d'enfants ont été décrits à ce jour dans le monde - caractérisée par des déficiences cognitives et visuelles, et causée par la délétion ou la présence de plusieurs mutations faux-sens du gène *NR2F1*. Du fait de sa rareté, très peu d'informations sur l'origine de cette maladie sont à ce jour disponibles, et les causes des déficiences cognitives et du langage chez les enfants BBSOAS demeuraient encore inconnues.

C'est pourquoi l'équipe du Dr Michèle Studer à l'iBV a décidé, en collaboration avec des neuroradiologues à Milan, d'analyser le cerveau de nouveaux patients BBSOAS en imagerie par résonance magnétique (IRM), à la recherche d'anomalies pouvant expliquer leurs déficits intellectuels. Les résultats sont spectaculaires : une malformation des circonvolutions du néocortex, dans une région corticale consacrée au langage, au raisonnement et à l'analyse numérique, jamais décrite auparavant chez ces patients.

Ces malformations ont généralement une origine précoce dans le développement fœtal, les rendant difficiles à investiguer. Pour cette raison le Dr Michele Bertacchi a étudié le développement du néocortex dans un modèle de souris mutante dans lequel le gène analogue à celui des patients, très conservé entre l'homme et la souris, est génétiquement modifié. C'est ainsi que les chercheurs ont compris que *Nr2f1*

contrôle la prolifération des progéniteurs neuronaux, ces cellules qui créent des neurones cérébraux au cours du développement. *Nr2f1* agirait comme une horloge, déterminant où, quand et combien de neurones doivent être produits dans chaque zone corticale. Et il le ferait à travers une régulation fine du cycle cellulaire des progéniteurs, obtenue grâce au contrôle de dizaines, sinon de centaines, de gènes cibles qu'il régule, dont *Pax6*, un gène clé du développement cérébral.

Il restait à voir si un tel mécanisme était évolutivement conservé dans les cellules humaines ainsi que dans les cellules de souris. Pour cette raison, Michele Bertacchi, a développé au laboratoire la technique de culture des organoïdes du cerveau humain préalablement apprise dans l'équipe du Dr Silvia Cappello à Munich. Ce système cellulaire permet de reconstituer et de mimer *in vitro* l'organisation du cerveau humain. En modulant l'expression de *NR2F1* dans les organoïdes, les chercheurs ont reproduit des résultats compatibles avec ceux obtenus avec le modèle souris : *NR2F1* régule finement la prolifération des progéniteurs et le nombre de neurones produits.

Cette étude représente une première étape vers la compréhension des mécanismes génétiques qui régulent la production de neurones dans le temps et dans l'espace, conduisant au développement d'un cerveau avec une organisation neuronale correcte. Les malformations corticales observées chez les patients BBSOAS pourraient donc être causées par une production neuronale dérégulée, et être à l'origine des troubles cognitifs et de langage, diagnostiqués chez les jeunes patients.

Titre:

NR2F1 regulates regional progenitor dynamics in the mouse neocortex and cortical gyrification in BBSOAS patients

Auteurs :

Michele Bertacchi^{1,2}, Anna Lisa Romano¹, Agnès Loubat¹, Frederic Tran Mau-Them^{3,4}, Marjolaine Willems⁵, Laurence Faivre^{3,4,6}, Philippe Khau van Kien⁷, Laurence Perrin⁸, Françoise Devillard⁹, Arthur Sorlin^{3,4,6,10}, Paul Kuentz^{3,11}, Christophe Philippe^{3,4}, Aurore Garde^{4,6}, Francesco Neri^{12,13}, Rossella Di Giaimo^{14,15}, Salvatore Oliviero¹², Silvia Cappello¹⁵, Ludovico D'Incerti¹⁶, Carolina Frassoni² & Michèle Studer¹

1 Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, iBV, Paris, France

2 Clinical and Experimental Epileptology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy

16 Neuroradiology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy

15 Max Planck Institute of Psychiatry, München, Germany

3 UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France

4 Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

5 Hôpital Arnaud de Villeneuve, Service de Génétique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France

6 Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

7 Hôpital Carémeau, UF de Génétique Médicale et Cytogénétique, Centre de Compétences Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU de Nîmes

8 Unité Fonctionnelle de Génétique Clinique, Hôpital Robert Debré, Paris

9 Département de Génétique et Procréation, Hôpital Couple-Enfant, CHU de Grenoble, Grenoble

10 Centre de référence maladies rares « Déficiences intellectuelles de causes rares », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

11 Génétique Biologique, PCBio, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon

12 Epigenetics Unit, Italian Institute for Genomic Medicine, University of Torino, Torino, Italy

13 Leibniz Institute on Aging, Fritz Lipmann Institute (FLI), Jena, Germany

14 Department of Biology, University of Naples Federico II, Napoli, Italy

Contacts

- Mme Michèle Studer, DR1 Inserm

[Equipe Development and Function of Brain Circuits](#)

Equipe labellisée *Fondation pour la Recherche Médicale*

Equipe LABEX SIGNALIFE

Institut de Biologie Valrose (iBV)

Centre de Biochimie, 1^{er} étage, UFR Sciences

06108 Nice Cedex 2



04 89 15 07 20



Michele.STUDER@univ-cotedazur.fr



<http://ibv.unice.fr/research-team/studer/>

- Mr Michele Bertacchi, iBV et Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan



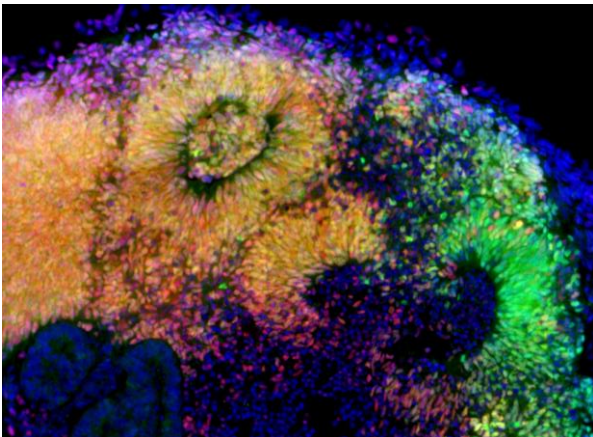
04 89 15 07 23



Michele.BERTACCHI@univ-cotedazur.fr

Communication iBV : [Michel Bidet](#)

04 89 15 08 05



Les organoïdes cérébraux, obtenus à partir des cellules souches embryonnaires, sont des amas de cellules neuronales en trois dimensions capables de reproduire le développement du cerveau humain *in vitro*. Les chercheurs ont trouvé que le gène *NR2F1* (en rouge) s'exprime dans les progéniteurs neuronaux positifs pour *PAX6* (en vert), un autre gène clef du neurodéveloppement, en régulant ses niveaux d'expression (d'où les différentes tonalités de jaune). La balance entre ces deux gènes qui régulent la dynamique du cycle cellulaire est essentielle pour la production des progéniteurs et des neurones corticaux, générant un cortex cérébral avec une organisation cellulaire correcte.