

## **Titre du projet**

Les déficiences sensorielles à médiation immunitaire sont à l'origine de troubles sociaux et de communication dans le syndrome de Christianson

## **Chercheurs**

Reza Sharif Naeini (CP) : Université McGill

Artur Kania (co-CP) : Institut de recherches cliniques de Montréal

## **Énoncé de l'objectif**

Nous supposons que les défauts de maturation des voies de la douleur et du toucher entraînent une aversion pour le toucher chez les nourrissons, ce qui les amène à éviter le contact maternel et nuit au développement des compétences sociales.

## **Résumé du projet**

Un défi important dans notre compréhension des troubles du spectre autistique (TSA) est de faire la corrélation entre l'impact des mutations dans de multiples gènes et les symptômes pathologiques complexes qui en résultent. Cependant, certains troubles sont monogéniques, ce qui permet de mieux comprendre comment les mutations de perte de fonction conduisent à des comportements autistiques. Le syndrome de Christianson (SC) est une affection monogénique impliquant une déficience intellectuelle liée au chromosome X, des caractéristiques autistiques et des anomalies sensorielles telles qu'une tolérance élevée à la douleur et une aversion au toucher. Le syndrome de Christianson est dû à des mutations du gène SLC9A6, qui code pour l'échangeur isoforme 6 (NHE6) du régulateur de pH endosomal (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)/H<sup>+</sup>. Cet échangeur est exprimé dans les neurones sensibles à la douleur (nocicepteurs) où il contrôle le renouvellement et le trafic des protéines, mais les mécanismes par lesquels les mutations SLC9A6 provoquent les TSA restent inconnus.

Pour mieux comprendre les mécanismes du syndrome de Christianson, nous avons utilisé une souris knock-out Slc9a6 (souris SC). Celles-ci présentent une tolérance à la douleur et une aversion au toucher élevées, comme celles observées chez les enfants atteints du syndrome de Christianson, et suggèrent l'hypothèse suivante : pendant la maturation postnatale des circuits somatosensoriels spinaux, les afférences sensorielles nociceptives et de toucher léger forment des contacts transitoires avec les neurones spinaux nociceptifs. Le maintien des contacts avec les afférences nociceptives et le détachement des afférences tactiles dépendent de l'activité électrique des nocicepteurs. Ainsi, lorsque les nocicepteurs sont hypoactifs, comme chez les souris SC, leurs connexions transitoires aux neurones nociceptifs spinaux ne sont pas maintenues, alors que les connexions des fibres du toucher léger le sont. Cela conduit à une condition dans laquelle les stimuli douloureux ne sont pas efficacement détectés, et les stimuli de toucher léger évoquent la sensation de douleur. Nous postulons que l'aversion pour le toucher observée chez les nourrissons en développement atteints du

syndrome de Christianson altérera plus tard la maturation normale des circuits corticaux impliqués dans les fonctions sociales et de communication.

Nos données préliminaires indiquent un rôle accru des composants immunitaires dans la moelle épinière des souris SC ce qui pourrait avoir un impact sur la maturation des circuits responsables des sensations de toucher et de douleur. Dans ce projet, nous allons (1) caractériser comment ces cellules immunitaires sculptent les circuits spinaux du toucher et de la douleur et (2) examiner leur lien avec les défauts sociaux observés chez ces souris. Ces objectifs seront atteints en utilisant des approches multidisciplinaires et l'expertise disponible dans les laboratoires Sharif et Kania, à savoir la détection des protéines et des ARNm, l'électrophysiologie de tranches de moelle épinière, le traçage de circuits à l'aide de vecteurs viraux, la neurobiologie du développement et les études comportementales. Nous avons également mis au point un modèle de souris SC « récupérable » dans lequel les souris sont nées knock-out pour le gène SC mais où le gène *Slc9a6* peut être réexprimé. Cette approche nous permettra (3) de déterminer si les pathologies associées au SC sont réversibles et d'identifier la fenêtre temporelle pertinente.

L'importance des résultats de ce projet est de proposer un rôle critique pour les interactions neuro-immunes au niveau de la moelle épinière dans les déficits sociaux et de communication observés dans les troubles du neurodéveloppement. Ces résultats proposent également une vision moins conventionnelle des troubles du neurodéveloppement, à savoir que les déficits comportementaux sont secondaires aux défauts des voies sensorielles. La conséquence sera de pouvoir corriger les déficits sociaux et de communication si l'on peut corriger le phénotype sensoriel.