

Premières preuves génétiques de l'implication du récepteur GABA_A dans l'épilepsie

Deux neurotransmetteurs sont principalement responsables de la transmission synaptique dans le cerveau : le glutamate pour l'excitation et le GABA (acide γ -aminobutyrique) pour l'inhibition. On suspectait depuis longtemps le rôle capital que l'équilibre entre ces deux systèmes excitateur et inhibiteur jouait dans le processus d'épileptogénèse (*m/s* 2001, n° 1, p. 141). Ce n'est pourtant que très récemment que la preuve de l'implication génétique du récepteur au GABA dans l'épilepsie a été apportée.

Le GABA agit sur deux types de récepteurs, le récepteur de type A (GABA_A) situé dans la membrane post-synaptique et le récepteur de type B (GABA_B), qui est ancré dans la membrane pré-synaptique. Les récepteurs GABA_A sont directement couplés à un canal chlore, tandis que les récepteurs GABA_B sont couplés à des protéines G associées aux canaux potassiques. La réponse de ces deux types de récepteurs est inhibitrice, rapide dans le premier cas, plus lente dans le second. Le récepteur GABA_A semble particulièrement important car, outre le GABA lui-même, il est aussi la cible des benzodiazépines (par exemple, le diazépam ou Valium®) et des barbituriques (par exemple le phénobarbital). Ces drogues potentialisent l'effet inhibiteur du GABA en augmentant, pour les premières, la fréquence d'ouverture, et pour les secondes, le temps d'ouverture du canal. Ceci se traduit par une augmentation du courant chlore inhibiteur et, par conséquent, par une inhibition renforcée de l'activité neuronale. Ainsi les benzodiazépines et les barbituriques qui agissent sur la neurotransmission GABAergique par l'intermédiaire du

récepteur au GABA_A constituent des classes majeures de molécules anti-épileptiques.

Sur le plan structural, le récepteur GABA_A est un pentamère constitué le plus souvent de deux sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ , qui forment un pore au travers duquel diffusent les ions chlores. Les sous-unités présentent des similarités entre elles et sont constituées de 4 hélices transmembranaires désignées M1, M2, M3 et M4 (figure 1). Il existe un grand nombre de sous-types de sous-unités : 6 α , 4 β , 3 γ , 1 δ , 1 ϵ et 1 π [1, 2].

Deux articles parus dans *Nature Genetics* décrivent l'implication du récepteur GABA_A dans deux familles dont

les membres étaient atteints d'épilepsie généralisée et de convulsions fébriles [3, 4]. Le phénotype de la famille française que nous avons étudié correspond au tableau clinique appelé *GEFS+* (pour *Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus*), un syndrome familial associant des crises d'épilepsie généralisées à des convulsions fébriles, et qui avait déjà été associé à des mutations dans des sous-unités du canal sodium dépendant du voltage [5-7]. Dans cette famille, les patients présentent des convulsions fébriles, une épilepsie généralisée, principalement de type tonico-clonique, ou une association des deux. Le tableau clinique rend

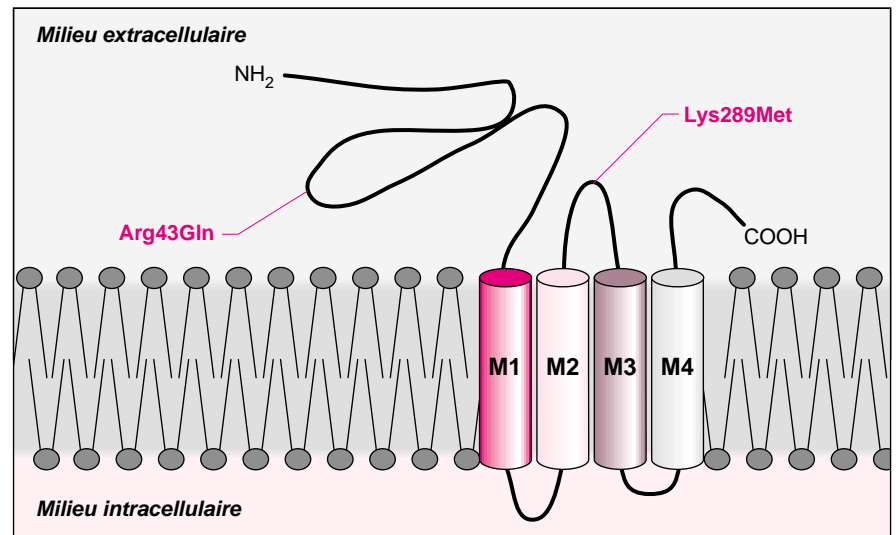


Figure 1. Structure de la sous-unité $\gamma 2$ du récepteur GABA_A. La sous-unité $\gamma 2$ du récepteur GABA_A comprend quatre segments transmembranaires (M1 à M4). La mutation Lys289Met est localisée dans la boucle extracellulaire située entre M2 et M3 et provoque une diminution importante de l'activité du canal chlore, sans abolir l'effet des benzodiazépines. L'autre mutation, Arg43Gln, est localisée dans le site de liaison des benzodiazépines dans la boucle amino-terminale. Elle n'affecte pas l'activité du canal en réponse au GABA, mais abolit l'effet des benzodiazépines.

compte de la fréquente association familiale entre convulsions fébriles et épilepsies de types variés. La seconde famille comprend des individus qui associent de façon variable des convulsions fébriles avec une épilepsie généralisée de type absence. Dans les deux cas, une cartographie génétique a permis l'identification d'un locus sur le bras long du chromosome 5. L'intervalle génétique comprenait les gènes codant pour les sous-unités α_1 , α_6 , β_2 et γ_2 du récepteur GABA_A, gènes qui constituaient donc d'excellents candidat par fonction. Le séquençage du gène *GABRG2*, qui code pour la sous-unité γ_2 du récepteur GABA_A, a révélé deux mutations ponctuelles (Lys289Met et Arg43Gln) qui ségrégaient avec le phénotype dans chacune des deux familles.

La mutation identifiée dans la famille française touche un acide aminé lysine en position 289, qui est situé dans la boucle extracellulaire entre les segments transmembranaires M2 et M3 (figure 1). Afin d'étudier les conséquences fonctionnelles de la mutation, le récepteur GABA_A, portant la mutation de la sous-unité γ_2 , a été exprimé dans des ovocytes de xénope. Les résultats des expériences d'électrophysiologie ont démontré une diminution de l'ordre de 80 % de l'activité du canal chlore en réponse au GABA. Cette diminution du courant inhibiteur pourrait rendre compte d'une hyperexcitabi-

lité neuronale. Toutefois, le courant chlore du canal muté, comme celui du canal sauvage, était toujours potentialisé par le diazépam. Pour l'autre famille, le résidu arginine en position 43 est, lui, situé dans le site de liaison pour les benzodiazépines, dans la boucle amino-terminale de la sous-unité γ_2 (figure 1). Dans ce cas, la mutation n'affecte pas l'activité du canal en réponse à l'application de GABA, mais abolit la potentialisation de son activité par les benzodiazépines. Les auteurs concluent que ces données renforcent l'hypothèse de l'existence de benzodiazépines endogènes, dont le rôle pourrait être de prévenir l'apparition d'épilepsie et de convulsions fébriles [8].

L'identification de mutations de la sous-unité γ_2 du récepteur GABA_A est une étape importante dans la compréhension des mécanismes de l'épileptogénèse, car c'est la première fois que ce récepteur, cible de nombreux antiépileptiques, est impliqué directement dans une épilepsie humaine.

1. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Res Rev* 1999 ; 29 : 196-217.
2. Bormann J. The «ABC» of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000 ; 21 : 16-9.
3. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA_A receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma 2 subunit gene. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 46-8.
4. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA_A receptor gamma 2 subunit in childhood

absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 49-52.

5. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 ; 120 : 479-90.

6. Escayg A, Baulac S, Moulard B, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 343-5.

7. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 366-70.

8. Baraldi M, Avallone R, Corsi L, et al. Endogenous benzodiazepines. *Thérapie* 2000 ; 55 : 143-6.

Stéphanie Baulac**Alexis Brice****Éric Le Guern**

Inserm U. 289, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Michel Baulac**Isabelle An-Gourfinkel**

Centre d'Épileptologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Jean-François Prud'homme

Généthon, 1, rue Internationale, 91002 Évry Cedex, France.

Roberto Bruzzone

NRSN, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.
