

Paraplégie spastique héréditaire de type SPG11 : des pistes thérapeutiques

Giovanni Stevanin , Amélie Cordovado 

Institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine (INCA),
CNRS, École pratique des hautes études (EPHE), UMR5287,
Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
giovanni-b.stevanin@inserm.fr
amelie.cordovado@u-bordeaux.fr

> Les paraplégies spastiques héréditaires constituent un groupe de maladies neurodégénératives rares. Elles sont caractérisées principalement par une tension involontaire des membres inférieurs (spasticité) rendant les mouvements difficiles ou saccadés, conséquence d'une dégénérescence des faisceaux de fibres nerveuses qui transmettent les commandes motrices volontaires du cortex cérébral vers la moelle épinière. La forme SPG11, due à des mutations bialléliques du gène *SPG11* [1], est l'une des formes autosomiques récessives les plus fréquentes [2, 3]. Outre les troubles moteurs, les patients présentent souvent un déficit cognitif, une neuropathie périphérique, une rétinopathie, et une atrophie du corps calleux.

Le gène *SPG11* code la protéine spatacine, une protéine de grande taille, très conservée au cours de l'évolution des espèces, colocalisée avec le réticulum endoplasmique et avec les vésicules impliquées dans le recyclage des protéines et dans l'autophagie, ainsi qu'avec les microtubules [1, 4]. Bien que son rôle ne soit que partiellement connu, la spatacine est impliquée dans plusieurs processus cellulaires (Figure 1). Elle intervient dans la régénération des lysosomes à partir des autolysosomes (*autophagic lysosome reformation*, ALR), qui implique aussi le complexe adaptateur AP5 et la spastizine, une protéine codée par le gène *SPG15*, dont les mutations sont responsables d'une autre forme de paraplégie spastique héréditaire [5]. Elle joue également un rôle dans la dynamique mitochondriale : l'absence de la spatacine augmente la fragmentation des mitochondries et réduit leur potentiel membranaire et la production

d'ATP, ce qui affecte le transport mitochondrial le long des axones et contribue à la dégénérescence neuronale [6]. L'inhibition de la fission mitochondriale, par une méthode pharmacologique, comme l'apport de Mdivi-1 (*mitochondrial division inhibitor 1*), un inhibiteur de la GTPase DRP1 (*dynamamin-related protein 1*) impliquée dans la fission mitochondriale [6], ou par une méthode génétique, telle que l'ajout du peptide 110 qui bloque l'interaction des protéines DRP1 et FIS1 (*mitochondrial fission protein 1*) en ciblant une séquence d'acides aminés nécessaire à cette interaction [7], a permis de restaurer la structure et le fonctionnement des mitochondries, ce qui indique une piste thérapeutique potentielle.

La spatacine a été impliquée dans le développement des axones des motoneurons spinaux chez le poisson-zèbre [8]. Plus récemment, la perte totale de la spatacine a pu être modélisée chez la souris. Le modèle murin *Spg11*^{-/-} reproduit les principaux aspects de la maladie humaine : déficits moteur et cognitif précoces qui progressent avec le vieillissement de la souris, et atteintes neurodégénératives de nombreuses structures cérébrales en accord avec celles de la maladie humaine [9]. L'analyse de ce modèle murin et des cerveaux de patients a montré un amoncellement d'autophagosomes et une augmentation de la taille des lysosomes, qui accumulent des lipides comme le cholestérol et des gangliosides, sensibilisant ainsi les neurones aux processus de mort cellulaire [10]. Un blocage de la production de gangliosides par une méthode pharmacologique utilisant le miglustat, un inhibiteur de la glucosyl-céramide syn-

thétase¹, ou par la méthode d'interférence ARN, dans un modèle de la maladie chez le poisson-zèbre, a diminué l'accumulation de lipides dans les lysosomes, et surtout, a restauré la motricité des poissons, ce qui indique ici encore une piste thérapeutique d'intérêt [10]. Cependant, le miglustat est très peu efficace chez la souris ou chez l'Homme car il franchit mal la barrière hémato-encéphalique. De plus, dans un modèle de la maladie chez la mouche drosophile, il s'est avéré décevant pour améliorer la motricité [11]. En revanche, dans une nouvelle série d'expériences réalisées chez la souris mutante *Spg11*^{-/-}, la diminution de l'expression de ST3GAL5 (β -galactosidase α -2,3-sialyltransférase 5), une enzyme clé du métabolisme des glycolipides, ou l'administration d'un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase qui franchit la barrière hémato-encéphalique (venglustat), s'est révélée efficace sur l'accumulation de lipides dans les lysosomes, ainsi que sur l'apparition des symptômes moteurs et cognitifs, qu'elle a permis de retarder [12]. Cette stratégie de « réduction de substrat » offre une perspective prometteuse pour freiner le processus évolutif de la maladie.

D'autres possibilités thérapeutiques sont à l'étude. En effet, une analyse transcriptomique effectuée dans le modèle murin de la maladie a mis en évidence l'expression anormale de gènes impliqués dans le métabolisme de l'ARN, la prolifération cellulaire et le développement neuronal, notamment dans l'hippocampe, le cortex cérébral et le cervelet, ainsi que des altérations impor-

¹ Enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides.



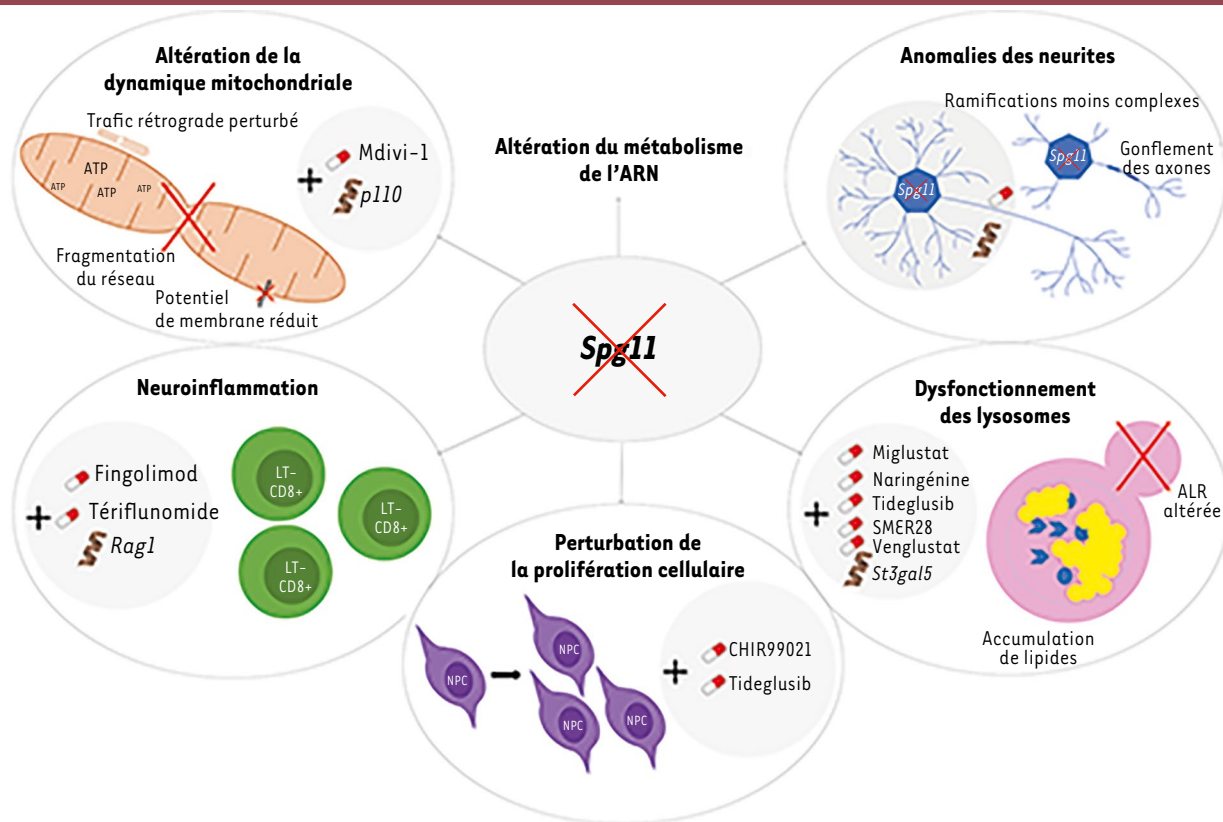


Figure 1. Processus cellulaires affectés par l'absence de la spatacsine dans la paralysie spastique héréditaire de type SPG11 et pistes thérapeutiques associées. L'absence de la spatacsine affecte la dynamique des mitochondries, le fonctionnement des lysosomes, ainsi que le développement et la fonctionnalité des neurites. Elle entraîne également une neuroinflammation et perturbe la prolifération cellulaire durant le développement neuronal. Plusieurs pistes thérapeutiques, pharmacologiques ou génétiques, ont été explorées pour rétablir les processus cellulaires affectés. Elles sont indiquées dans les cercles grisés. ALR : autophagic lysosome reformation ; NPC : neural progenitor cells.

tantes des voies de signalisation liées à l'inflammation [13]. Cela est en accord avec les résultats d'autres travaux de recherche indiquant que la neuroinflammation, notamment induite par l'activation du système immunitaire adaptatif, amplifie les déficits comportementaux et neurologiques de la maladie. L'utilisation d'immunomodulateurs, tels que le fingolimod et le tériflunomide, a d'ailleurs permis de réduire les anomalies comportementales et motrices des souris *Spg11*^{-/-} en atténuant la réponse inflammatoire du système nerveux central [14, 15]. Enfin, cibler l'autophagie en utilisant la naringénine, un composé organique de la famille des flavonones activant l'autophagie et la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, ou la molécule SMER28 (*small molecule enhancer of rapamycin 28*), connue pour

accroître le flux autophagique, s'est révélé efficace à l'échelle cellulaire (moins d'autophagosomes) et sur la locomotion de drosophiles mutantes privées de spatacsine [11]. Le tideglusib, inhibiteur de la sérine/thréonine protéine kinase GSK-3 (*glycogen-synthase kinase 3*), a également montré son efficacité sur la régénération des lysosomes à partir des autolysosomes et sur l'autophagie, ainsi que sur la prolifération neuronale altérée dans la maladie, sans toutefois montrer d'effet bénéfique sur la motricité à long terme *in vivo* [11, 16].

Les travaux de recherche sur la forme SPG11 de paralysie spastique héréditaire ont donc permis de mettre en évidence une série de dysfonctionnements cellulaires affectant l'autophagie et les lysosomes, la dynamique mitochondriale, le

métabolisme de l'ARN, la prolifération cellulaire et le développement neuronal. Ces altérations conduisent à une neuroinflammation et à des perturbations du métabolisme lipidique, exacerbant la neurodégénérescence (Figure 1). Les approches précliniques, qu'il s'agisse de la modulation de l'inflammation ou de la dynamique mitochondriale, ou de l'intervention sur le métabolisme des gangliosides ou sur l'autophagie, ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les personnes atteintes de la forme SPG11 de paralysie spastique héréditaire. ♦

Hereditary spastic paraplegia of type 11: towards therapeutic options

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, et al. Mutations in *SPG11*, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet* 2007; 39 : 366-72.
2. Stevanin G, Azzedine H, Denora P, et al. Mutations in *SPG11* are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 2008 ; 131 : 772-84.
3. Méreaux JL, Banneau G, Papin M, et al. Clinical and genetic spectra of 1550 index patients with hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2022 ; 145 : 1029-37.
4. Murmu RP, Martin E, Rastetter A, et al. Cellular distribution and subcellular localization of spatacsin and spastizin, two proteins involved in hereditary spastic paraplegia. *Mol Cell Neurosci* 2011 ; 47 : 191-202.
5. Hirst J, Edgar JR, Esteves T, et al. Loss of AP-5 results in accumulation of aberrant endolysosomes: defining a new type of lysosomal storage disease. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 4984-96.
6. Denton K, Mou Y, Xu C-C, et al. Impaired mitochondrial dynamics underlie axonal defects in hereditary spastic paraplegias. *Hum Mol Genet* 2018 ; 27 : 2517-30.
7. Chen Z, Chai E, Mou Y, et al. Inhibiting mitochondrial fission rescues degeneration in hereditary spastic paraplegia neurons. *Brain* 2022 ; 145 : 4016-31.
8. Martin E, Yanicostas C, Rastetter A, et al. Spatacsin and spastizin act in the same pathway required for proper spinal motor neuron axon outgrowth in zebrafish. *Neurobiol Dis* 2012 ; 48 : 299-308.
9. Branchu J, Boutry M, Sourd L, et al. Loss of spatacsin function alters lysosomal lipid clearance leading to upper and lower motor neuron degeneration. *Neurobiol Dis* 2017 ; 102 : 21-37.
10. Boutry M, Branchu J, Lustremant C, et al. Inhibition of lysosome membrane recycling causes accumulation of gangliosides that contribute to neurodegeneration. *Cell Reports* 2018 ; 23 : 3813-26.
11. Vantaggiato C, Guarato G, Brivio F, et al. Naringenin and SMER28 target lysosomal reformation and rescue SPG11 and SPG15 hereditary spastic paraplegia phenotypes. *Pharmacol Res* 2025 ; 218 : 107836.
12. Fortier M, Cauhapé M, Buono S, et al. Decreasing ganglioside synthesis delays motor and cognitive symptom onset in *Spg11* knockout mice. *Neurobiol Dis* 2024 ; 199 : 106564.
13. Toupenet Marchesi L, Stockholm D, Esteves T, et al. Transcriptomic analysis reinforces the implication of spatacsin in neuroinflammation and neurodevelopment. *Sci Rep* 2025 ; 15 : 2370.
14. Hörner M, Groh J, Klein D, et al. CNS-associated T-lymphocytes in a mouse model of hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) are therapeutic targets for established immunomodulators. *Exp Neurol* 2022 ; 355 : 114119.
15. Hörner M, Popp S, Branchu J, et al. Clinically approved immunomodulators ameliorate behavioral changes in a mouse model of hereditary spastic paraplegia type 11. *Front Neurosci* 2024 ; 18 : 1299554.
16. Pozner T, Schray A, Regensburger M, et al. Tideglusib rescues neurite pathology of SPG11 iPSC-derived cortical neurons. *Front Neurosci* 2018 ; 12 : 914.